FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René HOUIN

Ancien Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

Né le 15 Octobre 1936, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1962

Contribution à l'étude des leishmanioses autochtones en France métropolitaine

Président : M. GALLIARD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : HOUIN

Prénom : René

Date de Soutenance : 29 juin 1962

Numéro d'ordre : .....

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

HOUIN (René) — Contribution à l'étude des leishmanioses autochtones en France métropolitaine. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 116 p., 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

HOUIN (René) — Contribution à l'étude des leishmanioses autochtones en France métropolitaine. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 116 p., 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

HOUIN (René) — Contribution à l'étude des leishmanioses autochtones en France métropolitaine. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 116 p., 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

HOUIN (René) — Contribution à l'étude des leishmanioses autochtones en France métropolitaine. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1962, *in*-8°, 116 p., 8 *fig.*

(*Thèse Médec.* (*Etat*), *Paris*, 1962, *N°* .....).

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538124_0053

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

René HOUIN

Ancien Interne de l'Hôpital de l'Institut Pasteur

Assistant à la Faculté de Médecine de Paris

Né le 15 Octobre 1936, à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 29 juin 1962

Contribution à l'étude des leishmanioses autochtones en France métropolitaine

Président : M. GALLIARD, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1962

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart-d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

Doyen : Gaston CORDIER.

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; *- Cochin :* Leger (L.) ; *- Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; *- Pitié :* Cordier (G.) ; *- Saint-Antoine :* Gosset (J.) ; *- Salpêtrière :* Sicard (A.) ; *- Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :*	Milliez (P.), Lenègre (J.); - *Cochin :* Brouet (G.); - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.); - *Lariboisière :* Sèze (S. de); - *Pitié :* Dreyfus (G.); - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) . .	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :*	Lacomme (M.); - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) . .	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . .	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) . .	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique . .	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . .	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . .	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	Kreis (B.)
Médecine :	Azerad (E.); Bour (H.); Lambling (A.); Lhermitte (F.); Pequignot (H.); Perrault (M.); Siguier (F.); Worms (R.).
Rhumatologie	Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.); Couinaud (C.); Gillot (C.); Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.); Chomette (G.); Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.*; Nezeloff (Ch.); Orcel (L.); Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.); Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.); *pr. s. ch.* ; Christol (D.); Daguet (G.); Le Minor (L.); Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.); Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.); Dreyfus (J.-Cl.); Gonnard (P.); Jérome (H.); Kruh (J.); Legrand (J.-Cl.); Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.); Boivin (P.); Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.); Denoix (P.); Mathé (G.); Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.); Duperrat (B.); Hewitt (J.); Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.); Bilski-Pasquier (G.); Dausset (J.); Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.*; Da Lage; Marois (M.); Racadot (J.); Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.); Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.); Corre-Hurst (Mme L.); Roussel (A.); Sapin-Jaloustre (H.).

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.); Lissac (J.); Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.); Crosnier (J.); Richet (G.); Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.); Fournier (E.); Gueniot (M.); Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.); Cathala (H.); Escourolle (R.); Gautier (J.-Cl.); Lapresle (J.); Lereboullet (J.); Pichot (P.) Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.); Hervet (E.); Le Lorier (G.); Lévy (J.); Lewin (D.); Musset (R.); Robey (M.); Seneze (J.); Sureau (C.) Tchobroutsky (Mme C.); Thoyer-Rozat (J.)

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.); Fontaine (M.) MM. Brégeat (P.); Dubois (A.); Saraux (H.)

Orthopédie : MM. Duparc (J.); Maurer (P.) Meary (R.); Postel (M.); Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) Pialoux (P.); Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.);

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.) Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

En témoignage de mon affection.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

Leur exemple et leur sollicitude n'ont jamais cessé de me guider. Qu'ils trouvent ici l'expression de mon immense reconnaissance.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur Henri GALLIARD

Membre de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Institut de Parasitologie
de la Faculté de Médecine de Paris
Ancien Directeur de l'Ecole de Médecine de Hanoï
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son Laboratoire et pour l'enseignement remarquable qu'il nous a dispensé en vue des certificats de parasitologie, de malariologie et de coprologie.

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur L.-C. BRUMPT

Qu'il trouve ici, pour la valeur de ses enseignements, pour ses encouragements, et pour le bénéfice que nous avons pu tirer de sa grande expérience, l'expression de notre profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES
DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE

Monsieur le Docteur Y.-J. GOLVAN
Maître de Conférences Agrégé

Dont la compétence et les fréquents conseils nous ont été d'un secours si précieux dans l'élaboration de ce travail. Avec l'assurance de notre amicale gratitude.

Monsieur le Docteur J. LAPIERRE
Maître de Conférences Agrégé

Madame le Docteur Y. ROUGET
Maître de Conférences Agrégé

En témoignage de respectueuse amitié.

Mademoiselle A. BUTTNER
Docteur ès Sciences - Chef de Travaux

Sa grande expérience et sa bienveillante patience ont guidé nos débuts dans la pratique de la biologie médicale. Qu'elle veuille bien trouver ici l'assurance de notre reconnaissance.

Mademoiselle le Docteur HO-THI-SANG

Qui nous a tant de fois fait profiter de l'étendue et de la précision de ses connaissances. En amical hommage.

Monsieur le Docteur M. ANSEL

En remerciement de son enseignement.

A NOS AMIS ET COLLABORATEURS
DU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE

A Monsieur le Docteur René MARTIN

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin-Chef de l'Hôpital Pasteur

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a accueilli comme interne à l'Hôpital Pasteur avec la plus grande bienveillance et nous a fait profiter de son remarquable enseignement pendant le temps que nous avons passé dans son service. Qu'il veuille bien accepter l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Bernard SUREAU

Docteur ès Sciences

Médecin de l'Hôpital Pasteur

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a été et reste pour nous le guide le plus sûr. Pour sa sollicitude, pour ses conseils et pour tout ce qu'il nous a appris au cours de notre internat dans son service, nous le prions de croire à notre très profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES
DE L'HOPITAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Monsieur le Docteur DE LAVEDAN DE CASAUBON

Qui nous a accueilli pendant un an à la consultation de l'Hôpital et nous a généreusement fait part, pour cette thèse, de sa grande expérience.

Monsieur le Docteur VAUCEL

Monsieur le Docteur JONCHÈRE

Nous avons eu le privilège de pouvoir suivre pendant un an leur consultation de médecine tropicale et les prions respectueusement d'accepter nos remerciements pour tout ce qu'ils nous ont appris.

Monsieur le Docteur HÉNOCQ

Monsieur le Docteur CHABBERT

Monsieur le Docteur BERROD

Monsieur le Docteur Louis MARTIN

En témoignage de reconnaissance.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE RENNES

ET TOUT SPÉCIALEMENT :

MONSIEUR LE DOYEN LAMACHE

Dont la haute bienveillance nous a été si précieuse pendant nos premières années d'études médicales.

MONSIEUR LE PROFESSEUR DOBY

Qui a su, le premier, nous donner le goût de la Parasitologie.

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A NOS MAITRES
DE LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAMOTTE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEAUMONT

Pour le Certificat de Zoologie Générale

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRASSÉ

MADAME LE PROFESSEUR CHARNIAUX-COTTON

MADEMOISELLE LE PROFESSEUR GONDCHAROF

MONSIEUR LE PROFESSEUR THIBAULT

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHAUVIN

Pour le Certificat de Biologie Approfondie

MONSIEUR LE PROFESSEUR PRENANT

MONSIEUR LE PROFESSEUR TEISSIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR POSSOMPÈS

MONSIEUR LE PROFESSEUR DRACH

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERGERARD

Pour le Certificat de Zoologie Approfondie

A Monsieur le Docteur Henri JANET

Médecin des Hôpitaux de Paris

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a permis pendant un an de remplir des fonctions d'externe dans son service et dont l'enseignement nous a été si précieux.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre respectueuse reconnaissance.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT
DES HOPITAUX DE RENNES

Monsieur le Professeur MARUELLE

Monsieur le Professeur LEROY

Monsieur le Docteur BIRET

Qui ont guidé nos premiers pas dans la pratique de la Médecine.

En témoignage de reconnaissance.

INTRODUCTION

En Juillet 1951, M. D... sortait d'un grand service parisien. Il y était entré quelque temps plus tôt pour un amaigrissement considérable, un état fébrile irrégulier, une grosse rate et un foie un peu hypertrophié. Divers examens de laboratoire avaient été pratiqués, mettant en évidence une anémie moyenne, une leucopénie, une inversion du rapport sérine sur globuline et des troubles nets du fonctionnement hépatique. Différents diagnostics avaient été discutés, en particulier cirrhose du foie, mélitococcie, leucose. Devant l'impossibilité de faire la preuve d'aucun d'eux et les échecs de différents traitements, on avait fini par penser qu'il s'agissait d'une leucose aleucémique et par renvoyer le malade chez lui, le considérant comme perdu.

Pendant deux mois, la maladie continua à évoluer, amenant progressivement le patient à la cachexie. C'est alors que l'entourage appela en consultation le Docteur DE CASAUBON *. Intrigué par la persistance de la leucopénie, par l'absence d'hémorragies et d'angine, par la résistance totale aux traitements habituels des leucoses, celui-ci chercha si, parmi des diagnostics moins courants, on ne pourrait trouver l'origine de ce syndrome. Bien que le malade n'ait pas quitté la région parisienne et, en particulier, ne soit jamais allé auparavant dans des régions limitrophes de la Méditerranée, il pensa au kala-azar.

Dès lors, tout alla très vite : le 1er Octobre 1951, une formolgélification se montrait extrêmement positive. Le 2 Octobre, une ponction de rate ramenait de nombreuses *Leishmania*. Le 3 Octobre, le traitement spécifique était instauré. Dès le 11 Octobre, le malade était apyrétique ; il se sentait bien, avait repris de l'appétit. La rate

(*) Nous tenons tout particulièrement à remercier Monsieur DE CASAUBON pour cette observation inédite qu'il nous a communiquée si généreusement.

avait diminué de volume. En Janvier 1952, le patient, complètement guéri, avait repris comme par le passé l'exercice d'une profession fatigante.

Nous reviendrons plus loin sur d'autres aspects de cette observation qui, comme nous le verrons, est intéressante à plus d'un point de vue. Mais le contraste entre la chronicité désespérante de la maladie, l'état dramatique, le sombre pronostic d'une part, et, d'autre part, la rapidité et la facilité de la guérison une fois le diagnostic porté, fait immédiatement ressortir l'importance de cette affection que la plupart des médecins considèrent bien à tort comme une maladie exotique exceptionnelle en France.

Si nous considérons maintenant l'autre syndrome dû aux *Leishmania* de l'ancien Monde, nous pouvons trouver dans la pathologie métropolitaine des exemples de bouton d'Orient dont le diagnostic exact n'a été fait qu'après de longs mois d'erreurs. Rimbaud, Rioux et Duntze [315] signalent en particulier le cas d'une fillette de dix ans traitée depuis un an par streptomycine-pasiniazide pour un lupus tuberculeux sans le moindre succès. Il s'agissait en fait d'un bouton d'Orient qui céda très rapidement à un traitement spécifique par le Glucantime.

Nombreux sont les cas où de telles rectifications du diagnostic ont été publiées, permettant la guérison de leishmanioses qui évoluaient depuis des mois. Plus nombreux encore sont sans doute les cas qui n'ont pas été publiés car, bien décrite depuis longtemps, facilement curable depuis quelques années, la maladie ne paraît pas, le plus souvent, devoir mériter une publication, et ceci tout spécialement dans le Midi où, nous le verrons, les leishmanioses sont loin d'être rares.

Malheureusement, il est probable qu'un nombre encore plus grand de cas est resté classé sous un faux diagnostic, soit que, dans le bouton d'Orient, une tardive guérison spontanée soit mise sur le compte du traitement antituberculeux (ou autre), soit que, dans le kala-azar, une issue fatale, hâtée parfois d'ailleurs par les traitements cortisoniens, soit attribuée à une leucose comme cela se serait produit dans l'observation citée.

Ainsi, voit-on que, sans avoir recours à la formule désormais bien banale de la réduction des distances en fonction des moyens de transport modernes, sans avoir à faire intervenir des cas importés de pays proches ou lointains, qui sont évidemment de plus en plus fréquents, les leishmanioses ne sont pas indignes d'attirer l'attention des médecins métropolitains.

Néanmoins, il faudra distinguer deux cas bien différents en fonction de la répartition géographique de la maladie qui, comme nous aurons l'occasion d'y revenir, n'est pas uniforme dans notre pays :

— d'une part, les médecins du Nord de la France : pour eux, le diagnostic de leishmaniose reste une rareté. Il sera le plus souvent porté sur des malades qui auront fait dans les mois ou les années précédents (le temps d'incubation étant très long dans certains cas) un séjour dans le Midi. Exceptionnellement, il pourra être porté, comme dans l'observation précédemment citée, sur des cas purement régionaux. Nous aurons l'occasion, en étudiant la répartition générale de la maladie, de citer les quelques cas de ce genre précédemment observés ;

— d'autre part, les médecins du Midi : pour eux, au contraire, il s'agit d'un diagnostic relativement fréquent, beaucoup plus fréquent en particulier que celui du paludisme autochtone, auquel on a pourtant beaucoup plus tendance à penser. Ceci n'étant d'ailleurs vrai que pour la leishmaniose viscérale, les cas de boutons d'Orient observés en France étant encore fort peu nombreux.

Les quelques chiffres qui suivent ne visent qu'à illustrer ce fait. Ils seront repris de façon détaillée en fonction de leur localisation précise, dans le chapitre plus spécialement consacré à chacune des affections.

1) *Nord de la France :*

— Cas de kala-azar purement régionaux 7
— Cas de kala-azar en provenance du Midi ... 18

2) *Midi :*

— Cas de kala-azar 615
— Cas de bouton d'Orient 14

Au total, nous avons donc pu relever 654 cas de leishmaniose d'origine métropolitaine publiés, chiffre considérable si l'on se rapporte au fait que, depuis vingt ans, les publications se sont faites de plus en plus rares à ce sujet, sans que, pour cela, diminue sensiblement le nombre des cas.

Faut-il conclure de cette désaffection des auteurs que tout a été dit, qu'il ne reste plus de points obscurs dans cette maladie ? Certainement pas : comme nous le verrons, si l'affection, qu'elle soit humaine ou canine, est maintenant parfaitement connue, si son diagnostic et son traitement sont parfaitement codifiés, il reste en sus-

pens un certain nombre d'éléments, tels que l'unicité ou la pluralité de l'agent causal, l'épidémiologie et le mode de transmission.

Le modeste but de ce travail sera d'essayer de faire le point sur ce qui est connu et de tâcher de voir, à la lumière des travaux les plus récents, dans quel sens il est possible de s'orienter pour tenter d'élucider ce qui, dans cette affection, nous reste caché.

LES PARASITES ET LEUR BIOLOGIE

HISTORIQUE
ESPECES DECRITES

C'est en 1903 que furent découverts, dans l'Inde, les protozoaires responsables du kala-azar, et ceci dans les circonstances suivantes : on venait de découvrir en Afrique les trypanosomes de la maladie du sommeil. Le Médecin Colonel LEISHMAN se souvint d'avoir vu dans des frottis de rate prélevés sur le cadavre, à Calcutta, des corps ovoïdes contenant deux masses chromatiniennes, rappelant ce que l'on observe sur des frottis péritonéaux de cobayes morts de Nagana. Il supposa que les corps qu'il avait observés étaient des trypanosomes en involution. Mais, très rapidement, DONOVAN infirma cette hypothèse : il avait trouvé ces mêmes corps dans des ponctions spléniques faites sur le vivant. Cependant, il ne savait à quoi rapporter ces corps. Sir Donald ROSS, à qui DONOVAN avait envoyé une préparation, conclut à un parasite nouveau, pour lequel il créa le genre *Leishmania* (ROSS, 1903), sans le classer. Peu de temps après, on sut que *Leishmania donovani* était l'agent du kala-azar.

La même année, J.M. WRIGHT décrit des éléments semblables chez une fillette atteinte de bouton d'Alep. Mais, ce ne sera qu'en 1908 que Ch. NICOLLE et SICRE les rapporteront au genre *Leishmania* et leur donneront le nom de *Leishmania tropica* (WRIGHT, 1908).

En 1904, CATHOIRE et LAVERAN, PIANESE, Ch. NICOLLE découvrent en divers points du littoral méditerranéen le kala-azar infantile. Ils donnent à son agent le nom de *Leishmania infantum* (NICOLLE, 1908).

En 1908, NICOLLE constate que la transmission au chien de *Leishmania infantum* est possible. Il cherche si le chien n'est pas spontanément infecté et découvre à la fourrière de Tunis le premier cas canin.

En 1909, découverte de *Leishmania braziliensis*.

En 1913-1914 enfin, on trouve à Téhéran et au Turkestan des cas de leishmaniose purement cutanée du chien, cas dont la valeur a du reste été contestée depuis.

On se trouvait donc à cette époque en présence de quatre parasites humains :

— *Leishmania donovani*, agent du kala-azar indien ;

— *Leishmania infantum*, agent de la leishmaniose viscérale infantile, ou kala-azar méditerranéen ;

— *Leishmania tropica*, agent du bouton d'Orient ;

— *Leishmania braziliensis*, agent de la leishmaniose américaine.

Il fallait y ajouter un ou même deux parasites trouvés chez le chien :

— celui de la leishmaniose générale canine ;

— celui de la leishmaniose cutanée canine.

Ce dernier semblait bien devoir être rapporté soit à l'agent du bouton d'Orient humain, dont le chien aurait alors été le réservoir de virus, soit à l'agent de la leishmaniose viscérale canine, les manifestations cutanées de celle-ci étant souvent au premier plan et les manifestations viscérales parfois bien difficiles à mettre en évidence, ainsi que l'a démontré Caminopetros [21].

Quant à l'agent de la leishmaniose générale canine, certains auteurs en faisaient une *leishmania* à part, d'autres une manifestation canine du même parasite que celui de la leishmaniose viscérale infantile. Lorsque nous aurons étudié en détail chacune des deux maladies, nous verrons les arguments des uns et des autres, et ce que l'on peut actuellement en penser.

Enfin, rapidement, devant un certain nombre de faits que nous verrons aussi ultérieurement (entre autres, l'identité morphologique et sérologique, le comblement progressif du fossé apparent qui séparait les deux maladies), se posa le problème de l'identité entre *Leishmania donovani* et *Leishmania infantum*.

Ainsi se trouvait posé le problème, non encore totalement résolu, de l'unicité ou de la pluralité des *Leishmania*, problème encore aggravé par de récentes découvertes qui tendent à amenuiser les différences séparant les *Leishmania* du groupe *donovani* de celles des groupes *tropica* et *braziliensis*.

Nous allons voir rapidement les caractéristiques de ces parasites et essayer de déterminer la position la plus plausible dans le problème de l'unicité du germe.

CLASSIFICATION — MORPHOLOGIE

Le genre *Leishmania* appartient à la classe des Flagellés, à l'ordre des Protomonadines et à la famille des *Trypanosomidæ*.

La morphologie, dans toutes les espèces de *Leishmania* parasites de l'homme, est absolument univoque. Dans les tissus, c'est toujours la forme *leishmania* qui est découverte : corpuscule rond ou ovalaire de 2 à 5 μ, comportant un noyau, un blépharoplaste et un rhizoplaste. Cette description est parfaitement classique et nous ne nous y étendrons pas. Signalons cependant que certains auteurs ont pu décrire entre *Leishmania donovani* et *Leishmania braziliensis*, d'une part, *Leishmania tropica* de l'autre, une légère différence de taille, cette dernière étant un peu plus grande.

En culture ou chez les hôtes intermédiaires, le flagellé change de morphologie pour prendre la forme *leptomonas*, plus grande (jusqu'à 24 μ), piriforme, avec un court flagelle. Ici encore, cette forme est identique pour toutes les *Leishmania* parasites de l'homme. Elle est de plus très proche de celle que présentent d'autres *leptomonas* parasites d'insectes, ce qui est une cause d'erreurs dans la recherche des insectes vecteurs naturellement infectés.

CYCLE — REPRODUCTION

Comme tous les flagellés, les *Leishmania* se reproduisent par bipartition longitudinale, en commençant par le blépharoplaste. Dans l'organisme des mammifères atteints, ces parasites sont obligatoirement intra-cellulaires. Ils se divisent donc activement dans les cellules (cellules du système réticulo-endothélial ou macrophages), puis sont libérés par éclatement de celles-ci. Ils vont alors parasiter une autre cellule où ils recommencent leur évolution.

Dans le tube digestif des arthropodes, ou en culture, les *Leishmania*, au contraire, sont libres, et elles se reproduisent sous la forme *leptomonas*, de la même manière binaire d'ailleurs. Les rosaces qui peuvent être vues dans ces cas ne sont pas dues à une multiplication polypartitive telle qu'on peut en voir chez les sporozoaires (ce phénomène n'existe jamais chez les flagellés), mais à un accolement résiduel des flagellés en cas de multiplication rapide.

Partant du principe que la nature ne maintient jamais un phénomène inutile, certains auteurs ont voulu, par analogie avec le paludisme, prouver par cette différence morphologique entre les formes observées chez l'arthropode et les formes observées chez le vertébré, la nécessité du passage par un hôte intermédiaire. Cependant, aucun phénomène de sexualité comparable à ceux des sporozoaires n'a pu être mis en évidence dans le cas des *Leishmania*. D'autre part, la transmission directe à partir de formes *leishmania* est tout à fait possible (c'est même la méthode habituelle de maintien des souches au laboratoire) et reproduit intégralement la maladie d'origine.

SENSIBILITE ANIMALE

La sensibilité ou, plus exactement, la réceptivité des Arthropodes puisque chez ces animaux il ne s'agit pas d'une maladie mais seulement d'un envahissement du tube digestif par des formes *leptomonas*, sera étudiée dans le chapitre consacré à l'important problème de la transmission des *Leishmania*.

Nous allons ici étudier simplement la sensibilité des Vertébrés, ce qui nous permettra d'envisager leur rôle comme réservoir de virus, rôle dont découle toute l'épidémiologie, si mal connue, de la maladie.

Eliminons d'abord un Reptile, le Gekko [*Tarentola mauritanica* (Linné)], qui, à l'époque où l'on commença à soupçonner le rôle vecteur des Phlébotomes, fut reconnu porteur de *Leishmania*. On s'aperçut assez vite que ces *Leishmania* étaient différentes de celles de l'homme et que, si c'est bien un Phlébotome qui assure la transmission de Gekko à Gekko, il appartient à une espèce particulière que ses préférences alimentaires n'incitent pratiquement pas à piquer les Mammifères.

C'est parmi ceux-ci qu'il convient de rechercher les animaux sensibles. Et si, dans la nature, le nombre des espèces trouvées infectées est très réduit, celui des espèces reconnues sensibles au laboratoire et la diversité des manifestations morbides ont déjà apporté des éléments décisifs et permettent d'entrevoir des perspectives fort intéressantes quant à la connaissance de l'épidémiologie.

Parmi les animaux de laboratoire courants :

— Le Cobaye est réfractaire.

— Les Muridés (Rats, Souris) sont sensibles, mais font une affection chronique, asymptomatique, à localisations viscérales. S'il est très difficile de trouver chez ces animaux des *Leishmania* dans les frottis d'organes, leur culture ou leur inoculation à des animaux sensibles met en évidence le développement de parasites restés latents à l'examen direct. Nous avons recherché à plusieurs reprises des *Leishmania* dans la peau de ces animaux, sans parvenir à en mettre en évidence.

— Le Hamster fait, après quelques mois d'incubation, une maladie aiguë avec néphrite, entraînant la mort. A l'autopsie, les *Leishmania* sont très faciles à mettre en évidence.

— Le Singe permet classiquement une différenciation nette de *Leishmania braziliensis* et de *Leishmania donovani* : inoculé avec *Leishmania braziliensis*, il fait une affection cutanéo-muqueuse calquant l'affection humaine. Inoculé avec l'autre espèce, il fait soit une affection aiguë généralisée qui l'emporte en un ou deux mois, soit une affection chronique dont il guérit. Ce critère, depuis que l'on a trouvé, et ceci au cours de ces dernières années, des formes de leishmaniose américaine copiant toutes les formes cliniques de leishmanioses de l'ancien Monde, et, inversement, des formes de kala-azar copiant la leishmaniose cutanéo-muqueuse, resterait l'un des plus solides qui permettent de différencier *Leishmania braziliensis* de *Leishmania donovani*.

— Le Chat est également réceptif. Bien plus, il a été trouvé spontanément infecté une fois en Algérie (Ed. et Et. Sergent, Lombard et Quilichini) et une fois en Espagne (Gimeno Ondovilla).

Mais, si l'on veut trouver les animaux les plus intéressants, il faut s'adresser à des espèces sauvages. Le nombre de ces espèces sensibles est considérable et certaines présentent un grand intérêt.

— Tout d'abord, deux espèces présentent la caractéristique essentielle de faire des lésions différentes avec *Leishmania donovani* et avec *Leishmania tropica*. Il s'agit du Spermophile (*Citellus citellus*) et de l'Ecureuil marocain (*Atlantoxerus getulus*). Chez ces deux espèces, par voie intra-péritonéale, *Leishmania donovani* provoque une leishmaniose viscérale, et, par voie cutanée, elle ne donne rien. *Leishmania tropica*, inoculée par voie sous-cutanée, leur transmet une leishmaniose cutanée. Par voie intra-péritonéale, elle ne provoque aucune maladie. Ici encore, il s'agit de l'un des plus solides critères de différenciation entre les deux espèces de Flagellés.

— Selon LAVERAN [13], le Loir (*Glis glis*) permettrait également cette différenciation, faisant avec *Leishmania tropica* une orchite suivie de guérison, et avec *Leishmania donovani* une infection généralisée suivie de mort. L'autopsie montre des *Leishmania* en grand nombre dans le foie et les viscères.

Bien d'autres animaux ont été trouvés sensibles :

— Les Mérions, en particulier *Meriones shawi* (NATTAN-LARRIER, RONCHESE, STREG, 1940), font une affection chronique inapparente avec *Leishmania* en petit nombre dans les viscères.

— L'Ecureuil vulgaire (*Sciurus vulgaris*) fait une infection apparente quoique chronique, avec lésions cutanées (dépilation périorbitaire et lésions croûteuses du museau) (RANQUE).

— Un autre Spermophile, *Citellus dauricus*, a été trouvé sensible par KHAW en 1938.

— Le Campagnol (*Microtus güntheri*) fait une affection grave (ADLER et THEODOR, 1931).

— Le Cotton-rat (*Sigmodon hispidus*), un Opossum, les Marsupiaux australiens *Trichosurus vulpecula* et *Pseudocheirus laniginosus*, ont pu être infectés.

— Un certain nombre d'animaux sauvages américains sont sensibles à *Leishmania braziliensis*, mais leur étude sortirait du cadre de cette thèse.

Tous ces animaux ont été infectés expérimentalement, mais n'ont jamais été trouvés naturellement infectés. Il n'en est pas de même pour les animaux suivants :

— Les Hamster : nous avons déjà parlé du Hamster que l'on élève couramment dans les laboratoires. Mais il en existe bien d'autres espèces. Le Hamster rayé (*Cricetulus griseus*), le Hamster géant (*Cricetulus triton*), le Hamster d'Europe (*Cricetulus frumentarius*), le Hamster syrien (*Mesocricetus auratus*), sont sensibles, quelle que soit la voie d'injection, et font des affections mortelles en quelques mois (*Thèse* de LE-BA-KIM [14]). Mais, de plus, certains de ces animaux, en Chine, ont été trouvés infectés dans la nature (YOUNG et HERTIG, 1929).

— Un Renard a probablement été trouvé infecté dans la nature (*Thèse* de ROZIER [16]).

— Mais, surtout, les animaux ci-dessous ont été étudiés par un groupe de chercheurs russes [12], ce qui a permis d'élucider

l'épidémiologie de la forme humide de bouton d'Orient dans le Sud de la Russie :

— *Rhombomys opimus ;*
— *Meriones lybicus erythroura ;*
— *Meriones meridianus ;*
— *Spermophilopsis leptodactylus,*

sont non seulement infectables expérimentalement mais encore infestés dans la nature. Les auteurs ont pu mettre en évidence un cycle de Rongeur à Rongeur grâce à la persistance toute l'année, dans le micro-climat des terriers, de Phlébotomes qui assurent la transmission. Cette transmission a d'ailleurs été reproduite expérimentalement grâce à des *Phlebotomus papatasi* recueillis dans les terriers. Quant à la transmission à l'homme, elle se fait l'été, lorsque le climat extérieur est favorable aux Phlébotomes et qu'ils peuvent quitter les terriers. Cette transmission à l'homme a été reproduite expérimentalement.

Cette découverte présente un intérêt capital, car rien n'interdit de penser que les animaux sensibles de nos régions (ceux que nous avons vus et probablement un grand nombre d'autres qui restent inconnus) constituent un semblable réservoir sauvage, expliquant le caractère sporadique de l'infection canine et humaine. Mais la difficulté à piéger de nombreux animaux sauvages dans des régions très peuplées comme celles qui entourent la Méditerranée suffit à expliquer, par le petit nombre des captures et des examens, l'insuccès des recherches entreprises dans ce sens, surtout si l'on y ajoute la possibilité d'infestations très latentes, comme celles que l'on obtient expérimentalement chez les Muridés. Il semble bien cependant que les chercheurs russes aient ainsi fait avancer considérablement les idées sur l'épidémiologie des leishmanioses et que ce soit dans ce sens que doivent s'orienter les recherches épidémiologiques, plutôt que vers l'étude d'un réservoir de virus canin.

En effet, reste à voir l'animal le plus sensible, le plus fréquemment trouvé infesté dans la nature, le Chien. Nous étudierons en détail sa leishmaniose et l'épidémiologie de celle-ci en France dans le prochain chapitre qui lui est consacré. Nous dirons cependant tout de suite (en ne développant les arguments que lorsque l'affection humaine et l'affection canine auront été exposées) que l'on admet de façon pratiquement unanime l'identité des Flagellés de la leishmaniose canine et de la leishmaniose viscérale méditerranéenne.

Cependant, avant de passer à cette étude, nous voudrions exposer brièvement les derniers caractères permettant de séparer les différentes *Leishmania* et essayer de conclure quant à leur unicité ou à leur pluralité.

SERO-IMMUNOLOGIE

Nicolle a, le premier, observé l'immunité provoquée par les leishmanioses. *L. tropica,* en effet, immunise contre une nouvelle atteinte homologue, et ceci de façon durable. *L. donovani,* de même, contre une nouvelle atteinte par la même espèce. En outre, elle immunise contre *L. tropica,* alors que l'inverse n'est pas vrai. Ceci représente encore un critère utilisé pour séparer les deux espèces de Flagellés.

Senekje, Lewis et Ruth ont préparé, sur des animaux, par injection de *leishmania* des différentes espèces, des sérums lytiques pour l'espèce homologue. On a même pu distinguer deux formes de *L. tropica,* l'une donnant une forme sèche, l'autre une forme humide de bouton d'Orient, n'ayant pas d'immunité croisée.

Par conséquent, il semble bien, du moins classiquement, qu'il y ait de sérieux critères séro-immunologiques pour séparer les trois espèces de *Leishmania.*

Cependant, de récentes recherches sembleraient démontrer qu'il y a de grandes variations à l'intérieur même des espèces, de souche à souche, ce qui fragilise considérablement la valeur de ces critères.

SYMPTOMATOLOGIE

Nous verrons de façon plus détaillée la symptomatologie des deux affections leishmaniennes qui nous intéressent directement, mais la clinique étant l'une des bases sur lesquelles repose la distinction des *Leishmania,* nous sommes obligés d'en dire quelques mots ici.

Classiquement :

— *Leishmania donovani* provoque le kala-azar vrai, maladie de l'adulte caractérisée par une splénomégalie, un amaigrissement, une température oscillante, une pigmentation plus ou moins intense, une anémie et une leucopénie.

— *Leishmania infantum* provoque le kala-azar méditerranéen, ou leishmaniose viscérale infantile, maladie de l'enfant, caractérisée par une splénomégalie, un amaigrissement, une température oscillante, une leucopénie, une anémie intense avec pâleur et absence de pigmentation.

— *Leishmania tropica* provoque le bouton d'Orient, ulcération cutanée unique ou plus souvent multiple, sans atteinte muqueuse.

— *Leishmania braziliensis* provoque la leishmaniose cutanéo-muqueuse avec atteinte à la fois cutanée et muqueuse.

Malheureusement, ce tableau schématique a dû être revisé. En effet, des recherches plus poussées ont permis de constater :

— Que, dans l'Inde, l'un des pays considérés comme territoire de *L. donovani* et non de *L. infantum,* une grande proportion d'enfants faisaient un kala-azar sans pigmentation, très proche de celui des pays riverains de la Méditerranée. D'après certains travaux de Brahmachari, le nombre des cas infantiles dépasserait même largement celui des adultes.

— Que, inversement, les pays méditerranéens présentaient de nombreux cas de kala-azar de l'adulte, dont certains (D'Oelsnitz [213]) montraient une forte pigmentation.

— Que les malades atteints de kala-azar peuvent présenter des *Leishmania* dans le derme.

— Que, au Soudan en particulier, des syndromes post-kala-azar se développent, simulant parfaitement la forme léproïde de la leishmaniose américaine.

— Que certains boutons d'Orient pouvaient parfaitement envahir les muqueuses.

— Qu'il existe en Amérique du Sud des formes purement cutanées de leishmaniose.

Sans doute, d'un point de vue statistique, le tableau classique reste valable. Mais une statistique est-elle suffisante pour caractériser des espèces ? Certains auteurs ont pensé que non et en sont venus à ne plus parler que de deux espèces de *Leishmania,* dont l'une atteindrait électivement peau et muqueuses, et l'autre les viscères profonds. Même ceci peut d'ailleurs prêter à discussion : nous aurons l'occasion d'y revenir en étudiant certaines transmissions inter-humaines par transfusion fort troublantes à ce sujet.

CONCLUSIONS SUR LE PROBLEME PLURALITE - UNICITE DES LEISHMANIOSES

A la lumière de toutes ces données, il semble bien que l'on ne doive pas garder la notion des quatre espèces classiques de *Leishmania.*

Pour la plupart des auteurs, *L. donovani* et *L. infantum* ne font qu'un : stricte identité morphologique, identité séro-immunologique, identité d'affection chez l'animal, enfin, nous l'avons vu, réduction considérable des différences dans la pathologie. Reste le problème de l'atteinte du Chien, trouvé abondamment infesté sur le pourtour de la Méditerranée et pas du tout en Inde (par contre en Chine, pays de kala-azar vrai, le Chien est également malade). Il semble que des particularités locales dans le mode de transmission, ou, tout au plus, des différences de souches, suffisent à expliquer ce problème.

Quant à *L. donovani, L. tropica* et *L. braziliensis,* il semble que, temporairement du moins, il soit possible de les conserver, mais que la réduction progressive des critères de différenciation doive en faire non plus de vraies espèces, mais des sous-espèces, possédant elles-mêmes une grande variété de souches locales permettant de passer insensiblement d'une sous-espèce à l'autre.

LA LEISHMANIOSE CANINE

Lorsque nous avons vu les animaux sensibles à la leishmaniose, nous avons rapidement parlé du Chien et signalé son importance comme porteur de virus dans les deux affections qui existent en France métropolitaine. Avant de passer à l'étude de la maladie naturelle du Chien, nous allons voir ce qui se passe en cas d'infestation de laboratoire.

L'INFECTION EXPERIMENTALE

L'inoculation de *Leishmania donovani* au Chien, quelle que soit la voie, reproduit très exactement la leishmaniose générale naturelle du Chien, que nous aurons l'occasion de voir en détail au cours de ce chapitre.

Celle de *Leishmania tropica* entraîne de façon inconstante des lésions cutanées, sans qu'il soit jamais possible de mettre en évidence des lésions viscérales.

Ainsi, du point de vue du laboratoire, le Chien représente un hôte excellent pour la première, moins bon pour la deuxième des espèces qui nous intéressent. C'est en partant de cette constatation que Ch. NICOLLE eut l'idée de chercher si le Chien n'était pas infecté naturellement, et découvrit le premier cas à la fourrière de Tunis en 1908.

LA MALADIE NATURELLE

1) SYMPTOMATOLOGIE

Il est classique de décrire deux formes de la maladie, une forme aiguë qui se voit de préférence chez des Chiens jeunes, et une forme chronique qui se voit surtout chez des Chiens plus âgés, sans que

ce critère de l'âge soit bien constant. Quoiqu'il soit très probable que la forme aiguë, rare d'ailleurs, ne représente qu'une poussée terminale d'une maladie chronique passée jusque-là inaperçue, nous adopterons cette description.

a) Forme aigue

La forme aiguë se manifeste tout d'abord par un amaigrissement progressif et insidieux. Puis, apparaissent des accès fébriles à 40-41° avec frissons et tremblement musculaire généralisé. L'abdomen est ballonné et sensible, douloureux à la palpation. Bientôt apparaît une anémie. De la raideur des membres et souvent un état parétique du train postérieur viennent compléter le tableau.

L'affaiblissement est rapide et la mort survient en quelques semaines.

b) Forme chronique

La forme chronique a un mode de début très insidieux. Pendant des mois, voire des années, aucun symptôme extérieur ne vient traduire l'existence dans les viscères et dans la peau de très nombreuses *leishmania*. Bien entendu, pendant cette période, de tels Chiens constituent un dangereux réservoir où de très nombreux Arthropodes piqueurs pourraient venir puiser le germe.

Ce n'est donc que longtemps après l'infestation que se manifeste un amaigrissement et qu'apparaissent des symptômes cutanés : plaques de dépilation autour des yeux et à l'extrémité des oreilles, eczéma furfuracé du cou, des coudes, des jarrets et de la queue, lésions interdigitales.

Progressivement, l'animal devient apathique ; il reste couché, indifférent à ce qui l'entoure. Peu à peu, l'amaigrissement s'accentue et les lésions cutanées s'aggravent : les placards de dépilation s'étendent et se couvrent de dartres farineuses, rebelles à tout traitement.

L'examen constate alors une température modérée (39°-39°5), un gros foie débordant les fausses côtes et, de façon inconstante, une splénomégalie, des adénites rétro-pharyngiennes, pré-scapulaires et pré-crurales, des tremblements, une paraplégie du train postérieur.

Une gastro-entérite hémorragique, par envahissement de la muqueuse intestinale, peut survenir et emporter l'animal.

Sinon, apparaissent des ulcérations au niveau de la tête, et parfois une kératite, avec *leishmania* sur la cornée et dans les sécrétions lacrymales, facteur possible de contamination directe. L'anémie est marquée, les conjonctives sont blanc porcelaine, la muqueuse labiale décolorée.

L'évolution peut encore, à ce stade, se faire vers la guérison spontanée. Sinon, la cachectisation s'accentue, le corps est couvert d'un eczéma sec et furfuracé avec des ulcérations, et la mort survient en hypothermie après deux à trois ans d'évolution.

A l'autopsie, les *leishmania* fourmillent dans la moelle (transformée en une sorte de gelée groseille, sans trace de graisse), dans la rate. Par contre, le foie en a relativement peu. A la période terminale, on les met également facilement en évidence dans le sang circulant.

2) MODE DE DIAGNOSTIC

De la même façon que dans la leishmaniose humaine, le diagnostic se fait en deux temps :

a) Réactions sérologiques

D'abord, on fait un diagnostic de suspicion par des réactions sérologiques : formol-leuco-gélification, réaction à l'uréastibamine, réaction au peptonate de fer, déviation du complément, globulin-tests de Brahmachari. Toutes ces réactions seront revues dans l'étude du kala-azar et les plus usitées seront décrites.

b) Recherche du parasite

Dans un deuxième temps, on confirme le diagnostic par la recherche du parasite, soit dans le sang circulant (surtout à la période terminale de la maladie), soit par ponction du foie (la rate, peu augmentée de volume, est très difficile et dangereuse à ponctionner chez le Chien), soit, et beaucoup mieux, par examen de la moelle osseuse (prélevée par trépanation du tibia) ou par examen d'un ganglion superficiel. On peut également faire des frottis dermiques par apposition, car la peau est riche en parasites, ou des frottis de la sérosité de la matrice unguéale (Lestoquard et Donatien [52]).

3) CONCLUSIONS

Il ressort de cette description qu'il s'agit là d'une maladie certes grave pour le Chien lui-même, mais également dangereuse pour l'entourage car formant un réservoir de virus excellent, et ceci pendant plusieurs années. Il est hors de doute, comme nous aurons l'occasion de le voir plus loin, que le Chien joue un rôle dans la genèse de la maladie humaine. Etant donné qu'il s'agit d'une maladie que l'on peut maintenant très bien guérir, on conçoit tout l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement actif.

LA LEISHMANIOSE CUTANEE CANINE

Décrite en Turkestan et en Iran, cette leishmaniose n'a jamais été observée dans le bassin méditerranéen, donc par conséquent en France. Elle se manifeste par des nodules siégeant exclusivement sur les parties de la peau dépourvues de poils : truffe, bords des lèvres, face interne des oreilles, bord des paupières, base des ongles. Puis, ces nodules se transforment en des boutons croûteux qui s'ulcèrent et laissent s'écouler une sérosité riche en parasites. Ceux-ci ne sont retrouvés qu'au niveau des lésions, jamais dans les organes profonds. L'évolution se fait par régression spontanée des ulcérations en deux à trois mois.

REPARTITION GEOGRAPHIQUE

La leishmaniose générale canine, la seule qui nous intéresse ici, a été découverte à Tunis. Mais, très rapidement, on s'aperçut qu'elle sévissait dans tout le bassin méditerranéen, calquant sa répartition sur celle de la leishmaniose infantile. C'est ainsi que des enquêtes faites dans des pays comme la Tunisie, l'Algérie, le Maroc, le Sénégal, l'Italie, la Grèce, Malte, l'Espagne, le Portugal, la Turquie, l'Iran, l'Irak, ont trouvé des pourcentages atteints variant entre 1 et 30 % de la population canine selon les régions et les époques de l'année.

Nous avons vu que, dans l'Inde, au contraire, elle n'existe pratiquement pas. Par contre, elle existe au Turkestan et en Chine, pays considérés classiquement comme territoires du « kala-azar vrai ».

En France, la leishmaniose canine, découverte pour la première fois par PRINGAULT à Marseille en 1914, alors que la leishmaniose humaine n'était pas encore connue dans le pays, est une affection répandue. Voici la liste des départements où elle a été signalée, avec les localités et le numéro des références où nous avons trouvé les cas décrits :

— *Allier :*
Montluçon [26, 60], Vichy [25, 43].

— *Alpes-Maritimes :*
Cannes [20, 54], Grasse [24, 60], Nice [34, 35, 54].

— *Ardèche :*
Sans localité précisé, non prouvée mais très probable [196].

— *Aude :*
Carcassonne [43].

FIGURE 1

Leishmaniose canine

— *Bouches-du-Rhône :*
Camargue [23, 62, 63], Marseille [20, 38, 40, 61, 64, 65, 66, 67].

— *Corse :*
Ajaccio [27], Bastia [25, 27, 59], Calvi [27], Marines du Cap [27], Plaine orientale [27].

— *Finistère :*
Audierne [43].

— *Gard :*
Nîmes [25, 32].

— *Haute-Garonne :*
Toulouse [51, 53, 68].

— *Hérault :*
Montpellier [20, 22, 23, 43, 68, 69], Préchabon [50].

— *Isère :*
Grenoble [69].

— *Loire-Atlantique :*
La Baule [43, 45], Saint-Nazaire [25, 44].

— *Loiret :*
Gien [55].

— *Basses-Pyrénées :*
Sans localisation [25].

— *Pyrénées-Orientales :*
Perpignan [25, 43].

— *Rhône :*
Lyon [25, 43].

— *Seine :*
Maisons-Alfort [43], Paris [43, 47], Le Perreux [42], Saint-Maur [43].

— *Seine-et-Marne :*
Melun [43].

— *Seine-et-Oise :*
Sans indication de lieu [25].

— *Var :*
Draguignan [35], Hyères [54], Sainte-Maxime [54], Saint-Raphaël [54], Toulon [54].

Telle se présente donc, de façon brute, la carte de répartition de l'affection canine.

Immédiatement, il est possible de grouper les départements atteints :

— d'une part, tout le pourtour de la Méditerranée, des Alpes-Maritimes aux Pyrénées-Orientales, avec deux prolongements, l'un le long de la vallée du Rhône, l'autre vers le Sud-Ouest ;

— d'autre part, quelques départements disséminés dans l'ensemble de la France.

Si l'on essaie de voir quelle est l'importance de la maladie dans les différents départements, on constate aussitôt des différences si considérables qu'il ne peut plus être question de les ranger sur un même plan ; aussi serons-nous amenés à faire deux catégories :

1) D'une part, les départements à forte densité d'infection :

— La Corse (où, dans certaines régions et à certaines époques, la densité de Chiens leishmaniens a atteint 90 % de la population totale); les Alpes-Maritimes ; les Bouches-du-Rhône ; le Var, où le littoral est très infesté.

Nous leur ajouterons le Gard, l'Hérault et les Pyrénées-Orientales où, certes, les cas décrits sont moins nombreux, mais où les recherches ont été beaucoup moins systématiques. Cependant, les cas relatés ont été trouvés dans une population canine indubitablement autochtone et non soumise à un apport de chiens provenant d'autres régions infestées.

Il est probable qu'un jour ou l'autre, à l'occasion de recherches systématiques, on s'apercevra que doivent aussi entrer dans cette catégorie les départements de l'Ardèche, du Vaucluse et de la Drôme, peut-être aussi les Basses-Pyrénées [25].

2) D'autre part, les départements où quelques cas indéniablement autochtones ont été décrits, mais seulement dans des localités très précises et présentant des caractères bien particuliers : que ce soit Grenoble pour l'Isère, Lyon pour le Rhône, Vichy pour l'Allier, Toulouse pour la Haute-Garonne, La Baule et Saint-Nazaire pour la Loire-Atlantique, Audierne pour le Finistère, ou l'agglomération parisienne, on se trouve toujours en présence :

— soit d'une grande ville où des milliers de Chiens reviennent chaque année après un séjour sur la Côte d'Azur ;

— soit d'une ville d'eaux ou d'une station balnéaire, où ces Chiens peuvent fort bien aller en alternance avec la Côte d'Azur, voire même où peuvent aller des Chiens vivant habituellement sur la Côte d'Azur.

Il ne s'agit plus ici d'enzootie, même faible, mais de cas sporadiques, et nous verrons que des possibilités de transmission probablement beaucoup plus généreuses de Chien à Chien que de Chien à Homme nous amèneront à penser qu'il faut répondre par l'affirmative à la question que, dès 1935, posaient L. Nattan-Larrier et L. Grimard :

« Les Chiens de luxe contaminés dans le Midi de la France peuvent-ils répandre la leishmaniose en dehors des foyers de la maladie ? ».

Nous aurons l'occasion de revenir sur cette répartition en étudiant celle des Phlébotomes et, d'autre part, en étudiant celle de la leishmaniose humaine à laquelle nous tenterons de la comparer.

Si l'on s'intéresse maintenant à la catégorie de Chiens infectés, on constate une concordance tout à fait nette avec la division que nous avons adoptée entre les départements :

1) Dans le premier groupe, la plus grande partie des malades appartient aux catégories des Chiens de chasse et des Chiens de garde ; les Chiens de luxe ne sont que plus rarement

infectés. De toute façon, il s'agit de Chiens vivant à la campagne ou en banlieue de façon habituelle, ou y faisant de fréquents séjours.

2) Dans la deuxième catégorie, par contre, il s'agit généralement de Chiens de luxe, et nous avons vu que c'est dans les agglomérations qu'ont été découverts les cas.

Si cette notion de « classe sociale » des Chiens infectés dans notre deuxième catégorie n'est donc pas pour nous étonner, par contre, dans la première, nous voyons apparaître un fait nouveau : celui de la répartition rurale ou suburbaine de cette leishmaniose, et ceci tant chez le Chien que chez l'Homme d'ailleurs.

Pour tenter d'expliquer ce phénomène, il est nécessaire d'aborder deux des grandes inconnues du problème de la leishmaniose, d'une part, le problème du réservoir de virus, d'autre part, celui de la transmission.

Dans la théorie classique, le seul réservoir de virus est le Chien (et peut-être accessoirement l'Homme). Quant au transmetteur, il n'est pas prouvé mais il est probable que c'est le Phlébotome. Dans ces conditions, comment expliquer cette répartition ? Nous verrons, en étudiant les Phlébotomes, que ceux-ci se voient aussi bien en ville qu'en banlieue ou en campagne. Quant aux Chiens, ils sont beaucoup plus nombreux en ville.

C'est pour tenter de donner une explication à cette répartition que P. Giraud, à Marseille, se fit le défenseur d'une hypothèse de Blanc et Caminopetros, incriminant un Tique, *Rhipicephalus sanguineus,* comme vecteur de la maladie, à l'exclusion des Phlébotomes. Cette Tique, vivant dans les bois et les jardins, changeant d'hôte après chaque repas, transmettent déjà d'autres affections (tant humaines que canines) serait le vecteur de Chien à Chien et du Chien à l'Homme. Nous aurons l'occasion, dans le prochain chapitre, d'examiner en détail cette hypothèse. Disons tout de suite que, s'il paraît probable que la Tique joue un rôle de Chien à Chien, il paraît en revanche pour le moins hypothétique qu'elle transmette, du moins de façon fréquente, la maladie à l'Homme.

Cependant, dès la fin de la guerre, les Russes avaient fait des travaux [12] concernant l'épidémiologie d'une forme de leishmaniose cutanée rurale. Nous avons déjà parlé des Rongeurs qu'ils ont trouvés naturellement infectés, et de la façon dont se fait théoriquement la transmission, en étudiant les animaux sensibles.

Ne serait-il pas concevable que, selon le même schéma, il existe en France des Rongeurs infectés (nous avons vu combien longue est déjà la liste des Rongeurs reconnus sensibles, et tous n'ont pas

été testés, loin de là). Ces Rongeurs, (par l'un des moyens que nous étudierons plus loin, que ce soit un Arthropode vecteur ou la simple absorption par un Carnivore), transmettraient leur affection à ce dernier, et, au premier chef, au Chien. La maladie pourrait dans certains cas passer de Chien à Chien, peut-être par l'intermédiaire des Tiques. Mais, surtout, elle serait transmise à l'Homme. Le passage par le Chien pouvant d'ailleurs être court-circuité, comme semble le faire supposer l'observation de LEENHARDT, CHAPTAL, Mme BADEL et FUMINIER [50] concernant une jeune enfant qui est tombée malade après huit mois passés en pleine forêt avec ses parents, bûcherons, sans aucun contact avec le monde extérieur, et sans Chien. Si l'on élimine une longue incubation, fréquente certes chez l'adulte, mais rare à l'âge de la malade (trois ans et demi), seul le contact avec un animal-réservoir sauvage peut expliquer ce phénomène.

Quant à l'hypothèse de l'infestation des Carnivores de nos régions (et en premier lieu du Chien), elle est étayée par l'existence de quelques cas de maladie naturelle chez le Chat, que nous avons déjà vus, et par le fait suivant rapporté par ROZIER dans sa thèse [16] : un chasseur lui a dit avoir achevé un Renard fort mal en point et présentant des symptômes tout à fait identiques à ceux que présentait le propre Chien du chasseur. Or, à l'examen, ce Chien était porteur d'une leishmaniose confirmée parasitologiquement. Il est très tentant de penser que Chien et Renard se sont infestés par le même mécanisme, contaminés à partir des mêmes animaux-réservoirs de virus.

Quel peut être ce mécanisme (ou ces mécanismes) ? Ce point reste l'un de ceux à élucider pour le kala-azar méditerranéen et nous allons l'aborder maintenant.

LA TRANSMISSION

Il n'est guère de maladie due à un organisme vivant, virus, bactérie ou parasite, qui ait posé autant de problèmes et autant divisé les auteurs quant à la façon dont elle est transmise d'un individu à l'autre. Et il faut bien dire que, de nos jours encore, les opinions sont partagées à ce sujet. Si, en effet, pour la leishmaniose cutanée et pour le kala-azar indien, certains auteurs pensent avoir résolu le problème, il n'existe encore que des probabilités en ce qui concerne la transmission du kala-azar méditerranéen.

Si l'on aborde la question sous l'angle historique, on constate que la première hypothèse fut celle d'une contamination directe, et l'on pensait alors essentiellement au contact Chien-Homme. Puis, on pensa à incriminer un Arthropode vecteur. Ce furent successivement les Puces, les Punaises, les Poux du Chien et enfin Tiques et Phlébotomes, qui se partagent aujourd'hui la faveur des auteurs.

Nous allons d'abord éliminer rapidement la question de la transmission du bouton d'Orient, bien élucidée, puis nous reprendrons une à une ces hypothèses.

TRANSMISSION DE *LEISHMANIA TROPICA*

Depuis bien longtemps, on sait que le bouton d'Orient est transmis de façon normale par *Phlebotomus papatasi*. Dès 1921, Ed. et Et. Sergent, Parrot et Donatien provoquent l'apparition d'un bouton d'Orient par inoculation d'un broyat de Phlébotomes contenant des formes *leptomonas*. En 1926, ils obtiennent régulièrement un fort pourcentage de Phlébotomes infectés en les faisant piquer sur des lésions expérimentales chez la Souris [154]. En 1927, ils trouvent

des *P. papatasi* infectés dans la nature, loin de tout malade humain [155]. En 1930, Adler et Theodor reprennent ces travaux [87, 88]. Ils infestent des Phlébotomes à partir de lésions naturelles du Chien, et aussi à partir d'une culture de *Leishmania tropica,* en les faisant « piquer » à travers une membrane. Ils peuvent infester dix Chiens par inoculation du broyat de ces Phlébotomes, puis, directement, par leur piqûre. Enfin, en 1941, Adler et Ber produisent des boutons d'Orient chez des volontaires en les faisant piquer par des Phlébotomes infestés sur une culture de *Leishmania tropica.*

Les résultats sont parfaitement démonstratifs et tout le monde s'accorde à reconnaître leur valeur. On connaît aussi très bien le cycle de *Leishmania tropica* dans le tube digestif du Phlébotome : quelques heures après le repas infectant, un gros pourcentage de *leishmania* ingérées présente des modifications morphologiques importantes : sur un étalement du contenu du tube digestif, on reconnaît toutes les formes de transition entre la *leishmania* initiale et le *leptomonas,* forme normale de vie et de multiplication du Flagellé dans un tel milieu. Par la suite, il y a multiplication des Protozoaires, plus ou moins abondante selon les individus.

Pour que cette infection ait des chances d'être transmise lors d'une nouvelle piqûre, il est essentiel que les *leptomonas* se trouvent en grand nombre dans la région antérieure du tube digestif, car les glandes salivaires du Phlébotome ne sont jamais infectées et la transmission ne peut se faire que par régurgitation. Cette condition n'est réalisée que chez environ un quart des Insectes.

Bien plus, Adler et Throdor ont cru pouvoir affirmer qu'il fallait que la multiplication soit telle qu'elle entraîne un véritable blocage du proventricule de l'Insecte, ce qui l'oblige, pour pouvoir se nourrir, à opérer une régurgitation avant de pouvoir absorber quoi que ce soit. Seul un faible pourcentage (moins de 10 %) des Phlébotomes infectés sont porteurs d'une telle quantité de Protozoaires.

Nous aurons l'occasion de reparler de *Phlebotomus papatasi* et de sa répartition en France lorsque nous étudierons l'ensemble des Phlébotomes autochtones, à propos de la transmission de la leishmaniose autochtone. Signalons cependant au passage que d'autres Phlébotomes peuvent être, dans certains pays, également vecteurs : *Phlebotomus sergenti* et peut-être *Phlebotomus perfiliewi,* qui existent sur une grande partie du pourtour de la Méditerranée, *Phlebotomus roubaudi* au Soudan. Seuls de ces espèces, *P. papatasi* et *P. sergenti* (et encore, une seule détermination de cette espèce a été faite en France) existent dans notre pays.

TRANSMISSION DE LA LEISHMANIOSE VISCERALE

Contrairement à ce qui se passe pour le bouton d'Orient, aucune expérience probante n'est encore venue démontrer le passage par tel ou tel mode de transmission de cette forme de leishmaniose dans sa localisation méditerranéenne. Par contre, en Inde, il semble que la question soit résolue ; nous exposerons de quelle façon en étudiant les Phlébotomes. De toutes façons, puisque c'est la maladie dans son aspect méditerranéen qui nous intéresse en France, nous allons examiner une à une toutes les hypothèses qui ont été soulevées.

1) LA CONTAMINATION DIRECTE

Dès que l'on soupçonna le Chien d'être le réservoir de la maladie, on pensa que la contamination pouvait se faire de façon directe, par simple cohabitation avec un Chien malade. Plus tard, la constatation de formes infestantes dans les selles et dans les sécrétions lacrymales du Chien à certaines périodes de sa maladie vint renforcer cet avis.

Pour essayer de clarifier l'exposé des travaux effectués à ce sujet, nous serons amenés à séparer la contamination du Chien de celle de l'Homme, et, de plus, à distinguer entre contamination par contact et contamination par ingestion.

a) La contamination par contact chez le Chien

La constatation, fréquente, de plusieurs cas de kala-azar dans un même chenil (par exemple, le cas cité dans la thèse de Mme Roubert [69]) a fait suspecter dès l'abord la possibilité d'une telle contamination de Chien à Chien. Sans doute, en 1926, Ch. Nicolle et Ch. Anderson avaient-ils cru pouvoir rejeter ce mode de transmission [56]. Mais, dans un article publié en 1948 [76], Fraga de Azevedo signale des cas où la cohabitation de Chiens dans une même cage, à l'abri des piqûres d'Arthropodes, a entraîné l'infection de Chiens sains.

Si cela ne prouve pas que ce mode d'infestation soit la façon habituelle, car beaucoup de Chiens malades n'ont jamais eu l'occasion de cohabiter ainsi avec d'autres Chiens, il devient par contre impossible d'éliminer totalement ce mode de transmission, ne serait-ce que d'une manière accidentelle.

Un mode de transmission directe un peu spécial est réalisé par la contamination placentaire. Rozier, cité par Faure-Brac [36], signale la leishmaniose canine chez deux chiots nés et élevés à Bruxelles, mais dont la mère avait séjourné à Grasse. Sans que cette hypothèse ait pu être prouvée, on peut penser qu'il s'agissait bien là d'une contamination trans-placentaire. A moins que la contamination se soit faite par cohabitation de la mère et des petits.

b) La contamination par ingestion chez le Chien

Si Ch. Nicolle et Ch. Anderson ont cru devoir rejeter cette voie de contamination, il a été depuis prouvé qu'elle pouvait être effective, à telle enseigne qu'elle a été utilisée comme mode d'infestation expérimentale. Fraga de Azevedo la cite comme certaine [76], en ajoutant que les *leishmania* présentent une résistance suffisante dans des produits comme le lait, le mucus nasal.

Le-Ba-Kim, dans sa thèse [14], la cite également. Il ajoute que ce mode d'infestation peut être considéré comme habituel : si l'on admet en effet l'existence de Rongeurs infestés naturellement (et nous avons vu que cela a été prouvé en Chine et en Turkestan russe), il est tout à fait plausible que le Chien puisse s'infester en dévorant ces Rongeurs, proies d'autant plus faciles qu'ils sont plus affaiblis par la maladie, donc plus infestés. Ceci étant encore plus valable pour un carnassier sauvage comme le Renard que nous signalions précédemment.

Ce mode de transmission ne peut cependant suffire à expliquer tous les cas de leishmaniose canine : il est en effet bien des Chiens de luxe qui n'ont, de toute évidence, jamais eu la possibilité d'aller chasser pour leur propre compte et qui, néanmoins, sont porteurs de leishmanioses. Il semble que, pour eux, l'intervention d'un Arthropode doive être considérée comme indispensable.

c) La contamination directe chez l'Homme a partir de l'animal

Il faut tout d'abord éliminer la contamination par ingestion : les *leishmania* sont en effet très sensibles à la chaleur et, même au cas où l'homme mangerait un animal infesté (gibier par exemple), la cuisson suffirait à détruire le parasite.

On a bien démontré que le lait de Chèvre constituait un bon milieu de culture pour les *Leishmania*. Mais on n'a jamais pu mettre en évidence d'infestation chez la Chèvre. Il semble donc qu'il fau-

drait un concours de circonstances par trop exceptionnel pour que l'ingestion de lait de Chèvre cru puisse entraîner la maladie.

Pour ce qui est de la contamination par contact, il n'est pas impossible que des enfants, jouant avec un Chien fortement parasité, contractent la maladie en portant à leur bouche des mains souillées par du mucus nasal, des larmes, des fèces. Signalons enfin comme une curiosité le cas de ce technicien américain qui contracta une leishmaniose par la morsure d'un animal de laboratoire infesté (L.L. Terry, J.R. Lewis, J.R. et S.M. Sessoms, 1950).

Cependant, la majorité des observations humaines en France ne comportent pas la notion d'un contact infectant et, si ce mode de contamination ne paraît pas impossible, il ne peut être considéré comme responsable de la majorité des cas.

d) La contamination inter-humaine

Le mode de survenue de la leishmaniose méditerranéenne, par cas sporadiques et jamais de façon épidémique, fait rejeter dès l'abord la possibilité d'une contamination inter-humaine habituelle.

Cependant, à titre exceptionnel, on a pu décrire des cas de ce type de transmission :

— *Par transfusion :*

Plusieurs cas ont été décrits, ces années dernières, d'enfants ayant fait un kala-azar typique à la suite d'une transfusion où le sang avait été fourni par un donneur porteur d'une leishmaniose ignorée [71, 75].

— *Par contact vénérien :*

W. St. L. Symmers [85] a publié le cas d'une femme ayant présenté une lésion leishmanienne vulvaire alors qu'elle n'avait jamais quitté l'Angleterre. Son mari, par contre, était porteur d'un kala-azar contracté en Afrique.

— *Par contamination placentaire :*

Quelques cas ont été décrits à l'étranger. Pour intéressants qu'ils soient, ces cas ne peuvent être considérés que comme des curiosités ; aucun auteur n'a jamais songé à en tirer un mode général de contamination humaine.

Si nous voulons conclure sur la contamination directe, nous dirons :

— qu'à condition d'admettre l'existence d'un réservoir de virus sauvage, elle paraît être un mode d'infestation valable, voire fréquent chez les chiens ;

— que, si on n'admet pas ce réservoir de virus, elle paraît être un mode de contamination exceptionnel mais non impossible chez le Chien ;
— que, chez l'Homme, elle apparaît de toute façon comme un mode de contamination certain mais rare, que ce soit à partir du Chien ou d'un autre être humain.

Aussi a-t-il fallu chercher autre chose et s'est-on tourné vers les Arthropodes, vecteurs de tant de maladies parasitaires.

2) LA CONTAMINATION PAR LES ARTHROPODES ETUDE CLINIQUE

Un grand nombre d'entre eux a été incriminé, mais peu peuvent encore être considérés comme des transmetteurs valables. Avant de les étudier en détail, il faut considérer trois points :

1) Pour qu'un Arthropode piqueur soit considéré comme bon transmetteur, il faut non seulement qu'il s'infeste, mais encore qu'il ait un moyen naturel de retransmettre son affection à l'animal ou à l'homme neuf.

2) Certains Arthropodes (et ceci est tout à fait général en entomologie parasitaire) sont capables de conserver pendant un court laps des temps des parasites qui, pourtant, ne peuvent évoluer chez eux. Bien qu'ils ne soient pas de véritables vecteurs, puisque le parasite ne se développe ni ne se multiplie chez eux, ils peuvent avoir, de façon exceptionnelle, un rôle transmetteur, un peu à la façon d'une seringue, à condition que la retransmission se fasse très vite après l'infestation.

3) Enfin, il existe un bon nombre de Flagellés parasites d'Arthropodes, présentant dans le tube digestif de ceux-ci des formes *leptomonas* parfois difficiles à reconnaître de celles des *Leishmania* parasites de l'homme. Il existe de même des Flagellés parasites d'autres Vertébrés, transmis par des Arthropodes et, eux aussi, difficiles à séparer.

Ceci étant dit, nous allons étudier les différents Arthropodes incriminés.

a) Les Mouches

Les Mouches à trompe molle ont été soupçonnées au début, mais, très vite, on a renoncé à leur faire jouer un rôle, leurs chances d'infestation étant extrêmement faibles et aucune expérience démonstrative n'étant intervenue à leur sujet.

Stomoxys calcitrans a été étudié par Berberian [72]. Cet auteur a fait piquer successivement, et à très bref délai, un animal infecté et un volontaire. Il a obtenu un résultat positif 2 fois sur 11 essais. Bien que cette expérience ait été faite avec *Leishmania tropica*, elle démontre bien le « rôle de seringue » que peut jouer un Insecte piqueur.

b) Les Puces

Certains auteurs ont pu trouver chez *Ctenocephalus canis* des formes *leptomonas*. Ch. Nicolle et Ch. Anderson [56] ont pu démontrer que cet Arthropode ne constituait pas un vecteur valable. Il s'agissait très probablement de *leptomonas* appartenant à un Flagellé spécifique de la Puce. En tous cas, Adler et Theodor [70] n'ont jamais pu les infecter avec une *Leishmania* humaine.

c) La Punaise (*Cimex lectularius*)

Incriminée de la même manière, elle a été rejetée par les mêmes auteurs.

d) Les Moustiques

Ont également été soupçonnés, mais jamais ils n'ont été trouvés infestés naturellement et jamais il n'a été possible de les infester au laboratoire. Adler et Theodor [70] ont d'ailleurs prouvé qu'un tube digestif d'Insecte ne peut assurer le développement de *Leishmania donovani* qu'à condition d'être stérile. Or, le tube digestif des Culicidés contient une riche flore microbienne.

e) Le Pou du Chien (*Linognathus setosus, Linognathus piliferus*)

Ch. Joyeux et J. Sautet [49, 80] ont étudié cet Insecte. Ils ont constaté que, sur un Chien sain, ce Pou n'avait pas de parasite flagellé intestinal, alors que, sur un Chien leishmanien, il présentait de nombreuses formes *leishmania* et *leptomonas*.

D'autre part, ce Pou semble fuir le Chien lorsque celui-ci entre dans la dernière phase de sa maladie, lorsqu'il présente des lésions dermiques importantes. Bien que les auteurs n'aient pas soulevé cette hypothèse, il ne nous paraît pas impossible qu'à cette époque les Poux ne passent sur des Chiens sains, comme le font, de Rat à Rat, les Puces porteuses de la peste. Ch. Joyeux et J. Sautet ont pu, par ailleurs, faire piquer l'Homme par ces animaux. Sans doute, leur piqûre n'est pas infestante. Mais, pendant qu'il se nourrit, le

Pou émet une gouttelette fécale infectée, et l'on sait que ce mode de transmission est bien connu pour un Flagellé somme toute fort voisin, *Trypanosoma cruzi*.

Enfin, le Chien, pour se débarrasser de ses ectoparasites, a l'habitude de les ingérer. On sait que c'est ainsi qu'il contracte le *Dipylidium caninum*. Pourquoi n'ingèrerait-il pas aussi des Poux légués par un autre Chien malade ? Nous avons vu que le tube digestif ne constituait pas une barrière pour les *leishmania*.

Aussi, bien que les auteurs n'aient pas réussi à transmettre la leishmaniose par l'intermédiaire de *Linognathus*, nous ne pensons pas qu'il faille rejeter *a priori* cet Insecte, mais en faire, au même titre que les Tiques, que nous allons voir maintenant, un vecteur possible de Chien à Chien.

f) Les Tiques

Depuis qu'en 1930 Blanc et Caminopetros [73, 74] ont réussi à transmettre l'affection à des Spermophiles au moyen de Tiques de l'espèce *Rhipicephalus sanguineus* préalablement infestées sur des animaux malades, quelques auteurs défendent ardemment ce mode de transmission.

Plusieurs remarques doivent être faites :

1° Ces Tiques n'auraient pas un simple rôle de seringue, car elles resteraient infectieuses lorsque, gorgées à l'état nymphal, elles sont utilisées à l'état adulte.

2° Jamais Blanc et Caminopetros n'ont obtenu l'infection par piqûre de la Tique vectrice, mais toujours par broyage et inoculation. Encore n'ont-ils eu de résultats positifs que sur des Spermophiles, animaux très sensibles, et jamais sur le Chien, malgré plusieurs essais.

3° Si certains auteurs ont continué à incriminer la Tique de façon globale, beaucoup d'autres ne partagent pas cet avis. En effet, s'il est fréquent de voir un Chien couvert de Tiques, il est bien plus rare d'en voir sur un être humain. La Tique est un animal qui exige une longue période pour se gorger et reste encore fixée après cela. Si, très jeune, elle est petite et transparente, elle grossit rapidement et devient brune. Or, pour qu'elle soit infectieuse, il faut qu'elle ait déjà fait au moins un repas de sang et, par conséquent, il ne peut s'agir d'une toute jeune larve. Elle détermine enfin des réactions parfois assez violentes au point de piqûre.

Toutes ces raisons font qu'il est peu probable que la Tique soit le vecteur habituel chez l'Homme. Cependant, P. Giraud [79] répond

à cela que la fièvre boutonneuse méditerranéenne est transmise par *Rhipicephalus sanguineus*, et que, bien souvent, on ne retrouve pas la notion de la piqûre par la Tique.

Plus grave est l'objection de Malamos [82] qui constate que des essais ont été faits par Patton (1912), Donovan (1913) et Basile, puis par lui-même, et que, contrairement à ce qui s'est passé pour Blanc et Caminopetros, jamais aucune transmission n'a été obtenue. Bien plus, Adler et Theodor d'une part, lui-même d'autre part, ont recherché les formes *leptomonas* chez des Tiques gorgées sur des animaux très infestés, porteurs de nombreuses formes *leishmania* dans le sang périphérique. Jamais ils n'en ont trouvé.

Cependant, Giraud [41, 41 *bis*, 79, etc.] et ses élèves [27], s'appuyant sur des arguments essentiellement épidémiologiques (coexistence de fièvre boutonneuse et le leishmaniose chez un même malade, abondance des Tiques dans la zone de répartition de la leishmaniose méditerranéenne, répartition fine des cas de leishmaniose, des Tiques et des Phlébotomes dans la région marseillaise, préférences alimentaires des Tiques pour le Chien, correspondant au plus grand nombre des cas canins), maintiennent leur conviction que la Tique constitue bien le vecteur de la maladie.

Le-Ba-Kim [14] a avancé une hypothèse extrêmement intéressante : en admettant que les Tiques puissent bien s'infecter, comme l'ont affirmé Blanc et Caminopetros, et puisqu'il n'a jamais été possible d'infecter quelque animal que ce soit en le faisant piquer, pourquoi ne pas considérer que le Chien s'infecte en absorbant ses Tiques ? Sans doute, cette méthode ne convient-elle qu'au Chien et laisse-t-elle en suspens le mode d'infestation de l'Homme. Elle a du moins l'avantage d'être fort plausible et de donner un vecteur naturel probable de Chien à Chien. Si l'on admet d'ailleurs l'existence d'un réservoir de virus sauvage, rien n'empêche de penser que la Tique puisse assurer de la même façon le passage de Rongeurs sauvages à Rongeurs sauvages ou de ceux-ci aux Chiens.

g) Les Phlébotomes

Nous avons vu qu'il semblait prouvé que *Phlebotomus papatasi* était un vecteur (sinon le seul) du bouton d'Orient. L'analogie très étroite du parasite du kala-azar avec *Leishmania tropica* a conduit de nombreux auteurs à chercher dans la direction des Phlébotomes pour trouver le vecteur de la maladie. Ces travaux amenèrent, aux Indes, le résultat espéré puisqu'on découvrit des Phlébotomes infestés dans la nature, que Smith, Adler et Ahmed purent infecter par

leur piqûre des animaux, et que SWAMINATH, SHORT et ANDERSON, en 1942, transmirent la maladie à des volontaires par ce même moyen. Le Phlébotome vecteur dans ce pays étant *Phlebotomus argentipes*.

Dans le bassin méditerranéen, il en est tout autrement. *Phlebotomus argentipes* n'existe pas et il a fallu chercher d'autres espèces. Les travaux de PARROT, DONATIEN et LESTOQUARD, à Alger [156, 157, 157 *bis*] d'une part, ceux d'ADLER et THEODOR à Catane et à Malte [17, 70, 88] d'autre part, ainsi que ceux de l'Ecole portugaise (FRAGA DE AZEVEDO [76]), permirent d'établir un certain nombre de faits :

— *Phlebotomus perniciosus* et *Phlebotomus sergenti* sont susceptibles de s'infecter en piquant des animaux infestés au laboratoire, et ceci dans des proportions atteignant 65,4 % chez *Phlebotomus perniciosus* (ADLER et THEODOR [70]).

— Des femelles des deux espèces ont été capturées par PARROT et DONATIEN dans le chenil de leur laboratoire [156]. Elles étaient positives dans des proportions relatives de 10, 3, 15, 3 et 12 %. ADLER et THEODOR [17] ont constaté des faits semblables.

— Dans la nature, en dehors des chenils, des *Phlebotomus perniciosus* ont été trouvés infestés, dans des proportions très faibles d'ailleurs : 1/753 à Malte (ADLER et THEODOR [88]), 1/2.064 à Lisbonne (FRAGA DE AZEVEDO [76].

— Les Phlébotomes supportent très bien leur infection, qui durera toute leur vie.

— Dans leur tube digestif, les *leishmania* se transforment en *leptomonas* et se multiplient. Dans un nombre appréciable de cas (17 sur 78 dans une expérimentation de PARROT et DONATIEN [156]), la disposition des *leptomonas* est exactement semblable à celle que nous avons vu être indispensable à la transmission de *Leishmania tropica* par *Phlebotomus papatasi*.

— Des Phlébotomes à qui l'on faisait « piquer » un milieu N N N à travers une membrane ont pu ainsi infecter ce milieu. Injecté par la suite à un animal sensible, ce milieu infecté a donné la maladie (ADLER et THEODOR [17]).

— Un broyat de Phlébotomes ou des formes *leptomonas* obtenues à partir du tube digestif, inoculé à l'animal, a déterminé chez lui l'apparition de la maladie [17].

— L'ingestion de ces Phlébotomes infestés par le Hamster a également entraîné l'infection.

Tous ces faits, observés et reproduits par plusieurs auteurs, représentent un faisceau d'arguments considérable en faveur de la trans-

mission par *Phlebotomus perniciosus*. A telle enseigne que beaucoup la considèrent comme acquise. Malheureusement, il faut reconnaître que manque l'expérience cruciale : aucun auteur n'a jamais pu infecter un animal ou un homme par la seule piqûre d'un *P. perniciosus* infecté. Tant que manquera ce résultat, il ne sera pas possible de dire avec certitude que *Phlebotomus perniciosus* est bien le vecteur du kala-azar méditerranéen.

Les travaux ont donc mis à notre disposition un ensemble d'arguments, mais ils ont été tous réalisés en dehors de la France métropolitaine. Comment se présente donc la situation dans cette région ? Nous ne chercherons pas à présenter un exposé complet de la question : celle-ci est en effet fort vaste, et elle a beaucoup été étudiée. Des nombreux travaux que nous avons trouvés sur ce sujet, nous n'avons retenu que l'essentiel. Nous verrons les espèces qui existent en France, leurs caractéristiques principales en fonction de leur possible rôle transmetteur et leur répartition géographique.

C'est en 1908 que, sous la plume de A. Guebhard, agrégé de la Faculté de Médecine de Paris, apparaissent dans la littérature scientifique française les premiers Phlébotomes. Il écrivait, en effet, au Professeur Blanchard, titulaire de la chaire de Parasitologie :

> « Je vous envoie à part, en un petit tube, des cadavres de bestioles qui sont, quoique sans couleur, ma bête noire. Ces moucherons invisibles, silencieux, qu'on ne sent pas se poser, vous font, même à travers une étoffe, des piqûres pires que le moustique le plus enragé, la puce la plus affamée. Transportent-ils du virus ? Je ne sais, mais un seul, tué sur place au milieu de l'opération, me fit enfler le pouce au double de sa circonférence ordinaire. Or, je voudrais savoir au moins sous quel nom les maudire. »

Depuis, les récoltes de Phlébotomes ont été abondantes, les publications nombreuses et, après bien des vissicitudes, dues aux difficultés de la détermination, il est maintenant établi qu'il existe six espèces en France :

— *Phlebotomus papatasi* (Scopoli, 1786) ;
— *Phlebotomus sergenti* Parrot, 1917 ;
— *Phlebotomus perniciosus* Newstead, 1911 ;
— *Phlebotomus ariasi* Tonnoir, 1921 ;
— *Phlebotomus minutus* Rondani, 1843 ;
— *Phlebotomus mascitti* Grassi, 1908.

Ces espèces sont d'un intérêt médical, d'une fréquence et d'une répartition inégales. Nous allons les envisager successivement, très rapidement.

• *Phlebotomus papatasi* (Scopoli, 1786)

Cette espèce fut, au début, considérée comme la seule présente en France et toutes les premières découvertes lui furent, souvent à tort, rapportées. Comme pour toutes les espèces de Phlébotomes de France, pour reconnaître à coup sûr *P. papatasi* des autres, il faut examiner l'appareil copulateur chez le mâle et les spermathèques chez la femelle. La clef dichotomique de Rageau et Colas-Belcour [161] décrit leur morphologie selon les espèces. Nous ne croyons pas nécessaire de la reproduire ici.

Ce Phlébotome, à la fois endo et exophile, zoo et anthropophile, présente toutes les caractéristiques d'un bon vecteur. Son rôle est connu et il paraît normal de lui attribuer les quelques observations de bouton d'Orient autochtone publiées en France.

Depuis qu'il a été différencié des autres espèces, sa répartition géographique s'est singulièrement rétrécie et il paraît maintenant certain qu'il n'existe que dans quelques départements riverains de la Méditerranée, les seuls d'ailleurs où se soit manifesté le bouton d'Orient.

Voici les lieux où il a été capturé :

— *Bouches-du-Rhône :*
Marseille et banlieue [163, 165, 168].

— *Corse :*
Sans précision de localité [25].

— *Gard :*
Saint-Jean-du-Gard [182].

— *Hérault :*
Lattes, près de Montpellier [92, 94, 115, 117, 120, 132, 138, 187, 188].

— *Var :*
Toulon [95].

— *Vaucluse :*
Gigondas [107].

• *Phlebotomus sergenti*, Parrot, 1917

Ce Phlébotome, reconnu porteur de formes *leptomonas* en Afrique du Nord, où il abonde, pourrait présenter dans ce pays un intérêt réel pour la transmission du kala-azar. Ses caractéristiques biologiques, proches de celles de *P. papatasi* et de *P. perniciosus*, en font un bon vecteur.

Mais il n'a été trouvé en France qu'une seule fois, dans les Bouches-du-Rhône, à Saint-Menet, près de Marseille [120, 159], et encore, à une date bien reculée, en particulier avant que ne soit décrit *P. ariasi*. Les auteurs s'accordent cependant à reconnaître cette détermination comme valable.

Quoi qu'il en soit, ce Phlébotome, jamais retrouvé depuis, ne peut prétendre à représenter l'espèce vectrice habituelle en France métropolitaine.

FIGURE 2

Répartition de *Phlebotomus papatasi*

• *Phlebotomus minutus,* Rondani, 1843

Cette espèce a longtemps été décrite en France sous le nom de *Phlebotomus parroti,* Adler et Theodor, 1926. Ce n'est qu'en 1947 que G. Sacca [178] fit tomber les deux espèces en synonymie.

Ce Phlébotome présente une biologie très spéciale : purement exophile, il est à peu près exclusivement zoophile et ne pique l'homme que très exceptionnellement. Ses préférences alimentaires vont aux animaux à sang froid, et c'est cette espèce qui a été vue sur le Gekko, qu'elle pique volontiers et auquel elle transmet d'ailleurs une leishmaniose. De ce fait, *P. minutus* ne peut être considéré comme vecteur du kala-azar. Sa répartition en France est exclusivement méditerranéenne :

— *Bouches-du-Rhône :*
Saint-Menet, près de Marseille [96, 120, 121, 122, 159].

— *Corse :*
Bastia [109].

— *Gard :*
Saint-Jean-du-Gard [115, 182].

— *Pyrénées-Orientales :*
Banyuls [96, 120, 124].

— *Var :*
Sainte-Maxime [166], Saint-Raphaël [104], Les Darboussèdes (banlieue de Toulon) [95, 96].

• *Phlebotomus perniciosus,* Newstead, 1911

Nous avons vu combien les auteurs algériens et étrangers se sont intéressés à ce Phlébotome et ce que leurs travaux ont apporté comme présomptions le concernant.

Si nous nous plaçons sur le plan de sa biologie, nous constatons que, là aussi, ses caractéristiques en font un bon vecteur : essentiellement endophile, il entre dans les maisons le soir pour piquer. Ses préférences alimentaires ont été étudiées de près et l'école portugaise [76] a trouvé les résultats suivants en utilisant la méthode des précipitations sur le sang contenu dans l'abdomen des femelles :

— Bœuf	21 %	des Phlébotomes examinés
— Chien	6,2 %	
— Oiseaux	2,2 %	
— Cheval	1,9 %	
— Homme	1,2 %	
— Porc	0,5 %	

Si nous considérons dans cette liste les deux espèces les plus intéressantes pour nous, le Chien et l'Homme, nous constatons qu'il pique environ cinq fois plus souvent le premier que le second.

FIGURE 3

Répartition de *Phlebotomus minutus*

A la suite de cette remarque, le même auteur s'est livré à un calcul statistique fort intéressant, que nous reproduisons ci-après :

1) Dans un premier temps, il a calculé les probabilités qu'a un Phlébotome infesté de piquer l'Homme :

Nous avons vu qu'il avait trouvé 1 Phlébotome sur 2.064 infesté dans la nature. La probabilité p_1 pour qu'un Phlébotome soit infesté est donc de 1/2.064.

Nous venons de voir que 1,2 % des Phlébotomes ont absorbé du sang humain. Donc la probabilité p_2 pour qu'un Phlébotome pique l'homme est de 12/1.000 et celle pour qu'un Phlébotome infecté pique l'Homme de $p_1 \times p_2$, soit :

$$1/2.064 \times 12/1.000 = 1/172.000$$

Ce résultat, extrêmement faible, explique la quantité très minime des cas humains, malgré l'abondance des Phlébotomes.

Mais l'auteur ne s'en est pas tenu là.

2) Dans un deuxième temps, il a essayé de voir les probabilités qu'ont les Phlébotomes de s'infecter sur l'Homme, en admettant que chaque fois qu'un Phlébotome pique l'Homme il s'infecte, ce qui est loin d'être le cas :

1,2 % des Phlébotomes piquent l'Homme, la probabilité p_1 pour qu'un Phlébotome pique l'Homme est de 0,012.

Le pourcentage des malades humains par rapport à la population totale de la région de Lisbonne est de 0,03 ‰. La probabilité pour qu'un Homme soit infecté, p_2, est donc de 0,03/1.000, soit 3×10^{-4}.

La probabilité pour qu'un Phlébotome s'infecte en piquant l'Homme est donc de :

$$p_1 \times p_2 = 0{,}012 \times 3 \times 10^{-4} \# 1/3.000.000$$

Or, les Phlébotomes ont été trouvés infectés dans la nature à raison de 1 sur 2.064. La disproportion des chiffres est trop grande et il semble bien que, même en mettant les chances d'infection au mieux, l'Homme ne puisse pas assurer l'infection.

3) Ce même travail a été effectué sur le Chien :

6,2 % des Phlébotomes piquent le Chien, nous l'avons vu, la probabilité p_1 pour qu'un Phlébotome pique le Chien est donc de 0,062.

Les recherches effectuées à Lisbonne sur la leishmaniose canine ont prouvé que 6,5 % des Chiens étaient infectés. La probabilité pour qu'un Chien soit infecté est donc de $p_2 = 0{,}065$.

La probabilité p_3 pour qu'un Phlébotome pique un Chien infecté est donc de :

$$p_1 \times p_2 = 0{,}062 \times 0{,}065 = 0{,}00403$$

Dans leurs recherches, les auteurs ont constaté que les Phlébotomes s'infestaient à raison de 90 % en piquant un Chien malade. La probabilité p_4 pour qu'un Phlébotome s'infeste en piquant ce Chien est donc de 0,9.

Et, finalement, la probabilité qu'a un Phlébotome de s'infecter sur le Chien est donc de :

$$p_3 \times p_4 = 0{,}00408 \times 0{,}9 \# 1/3.500$$

Si l'on compare ce chiffre à celui de 1 sur 2.064 trouvé dans la nature, on voit que l'ordre de grandeur est le même. Par conséquent,

à lui seul, et à partir du seul Chien comme réservoir de virus, *Phlebotomus perniciosus* paraît, en fonction de ces statistiques, représenter le vecteur assurant la transmission du Chien à l'Homme. Bien entendu, ces statistiques reposent sur des bases trop fragiles (en particulier le nombre de Phlébotomes trouvés infestés dans la nature) pour amener une certitude. Leur valeur d'orientation paraît cependant très intéressante.

Un autre point intéressant est la grande extension géographique de cette espèce, qui recouvre pratiquement totalement l'aire géographique de la leishmaniose viscérale méditerranéenne. Il faut cependant remarquer que, en beaucoup d'endroits, et en particulier en France, l'aire de *P. perniciosus* dépasse considérablement vers le Nord celle de la leishmaniose. Ce fait se constate tout de suite si l'on compare la carte de répartition de la leishmaniose et celle du Phlébotome.

Colas-Belcour a émis à ce sujet une hypothèse qui paraît particulièrement intéressante [25]; il a remarqué que, alors que dans le Sud de la France, comme dans les pays méditerranéens, *Phlebotomus perniciosus* présente deux maximums de fréquence dans l'année, le Nord de la France, aux étés plus courts, n'assurait un temps de chaleur suffisant aux Phlébotomes que pour un seul maximum. Il a également pu constater que, dans le Sud, le deuxième maximum était beaucoup plus important que le premier. Ceci s'explique par les pertes subies par la population larvaire pendant l'hivernage séparant la ponte d'automne de la mue imaginale de printemps. Le temps plus propice, l'intervalle plus court, réduisant ces pertes à un minimum pour la deuxième génération.

Il en résulte que, le nombre des Phlébotomes étant beaucoup plus faible, il faut un temps beaucoup plus long pour obtenir une infection humain. Si l'on admet un phénomène semblable dans la transmission animale, on arrive à des chances de maintien du réservoir (qu'il soit canin ou sauvage) trop faibles pour que l'endémie persiste. Toutes proportions gardées, le phénomène pourrait être comparé à celui de la disparition des maladies infectieuses lorsque le pourcentage atteint un certain taux : les chances de rencontrer un sujet réceptif sont trop faibles et la maladie s'éteint après quelques cas. Ici aussi, rien n'empêche que, à partir d'un réservoir de virus importé, quelques cas puissent se développer à proximité immédiate, mais ce phénomène reste toujours sans lendemain. Ceci pouvant expliquer, à notre avis, aussi bien que la transmission par un autre vecteur ou la transmission mécanique, auxquelles Colas-Belcour fait appel, les quelques cas autochtones du Nord de la France.

Voici maintenant la liste des lieux où *Phlebotomus perniciosus* a été capturé. Comme on peut le constater, l'aire en est beaucoup plus étendue que pour les espèces que nous avons précédemment vues.

— *Allier :*
Montluisant-Charmes [25, 26].

— *Alpes-Maritimes :*
La Théoule [131], Saint-Vallier-du-Thiey [93, 94, 120, 121, 122, 144, 188].

— *Ardèche :*
Privas [102].

— *Ariège :*
Sans précision de lieu [183].

— *Bouches-du-Rhône :*
Marseille et environs [165, 168], Saint-Menet (près de Marseille) [122, 159].

— *Charente :*
Charras [25, 108], Angoulême [108].

— *Charente-Maritime :*
La Rochelle [120], Pons [120, 133, 134].

— *Corse :*
Ajaccio [101], Azzane [25], Bastia [109, 121, 122, 136, 137, 138], Corse cristalline : Rezza, Casanova, Noccichié, vallée du Cruzini (canton de Salice) [141, 142].

— *Côte-d'Or :*
Dijon [120, 124].

— *Dordogne :*
Cubjac [181], Montant-d'Issigeac [182]; sans lieu précisé : [183].

— *Eure-et-Loir :*
Coulomb [106, 131, 160].

— *Gard :*
Avèze [115], Congeniès [186], Saint-Jean-du-Gard [115, 182].

— *Haute-Garonne :*
Toulouse [172, 182, 183].

— *Gironde :*
Bennetan [98].

— *Hérault :*
Béziers [115], Montpellier [115].

— *Indre :*
Argenton-sur-Creuse [153].

— *Indre-et-Loire :*
Richelieu [148].

— *Jersey* [140].

— *Loiret :*
Jargeau [125], Malesherbes [125].

— *Lot :*
Luzech [181].

— *Maine-et-Loire :*
Saint-Rémy-la-Varenne [106, 120, 131, 160].

— *Haute-Marne :*
Vignory [110, 111, 120, 141].

— *Mayenne :*
Mayenne [25, 106, 120, 131, 160].

— *Puy-de-Dôme :*
Clermont-Ferrand [99, 114, 122].

— Pyrénées-Orientales :
Banyuls [120, 124], Vernet-les-Bains [120, 131].

— *Rhône :*
Bron-Village [114, 120, 122, 139, 150, 174], Lyon [162, 174], Saint-Cyr-au-Mont d'Or [91, 116, 120, 121, 122, 138, 174, 188], Saint-Didier-au-Mont d'Or [162, 174].

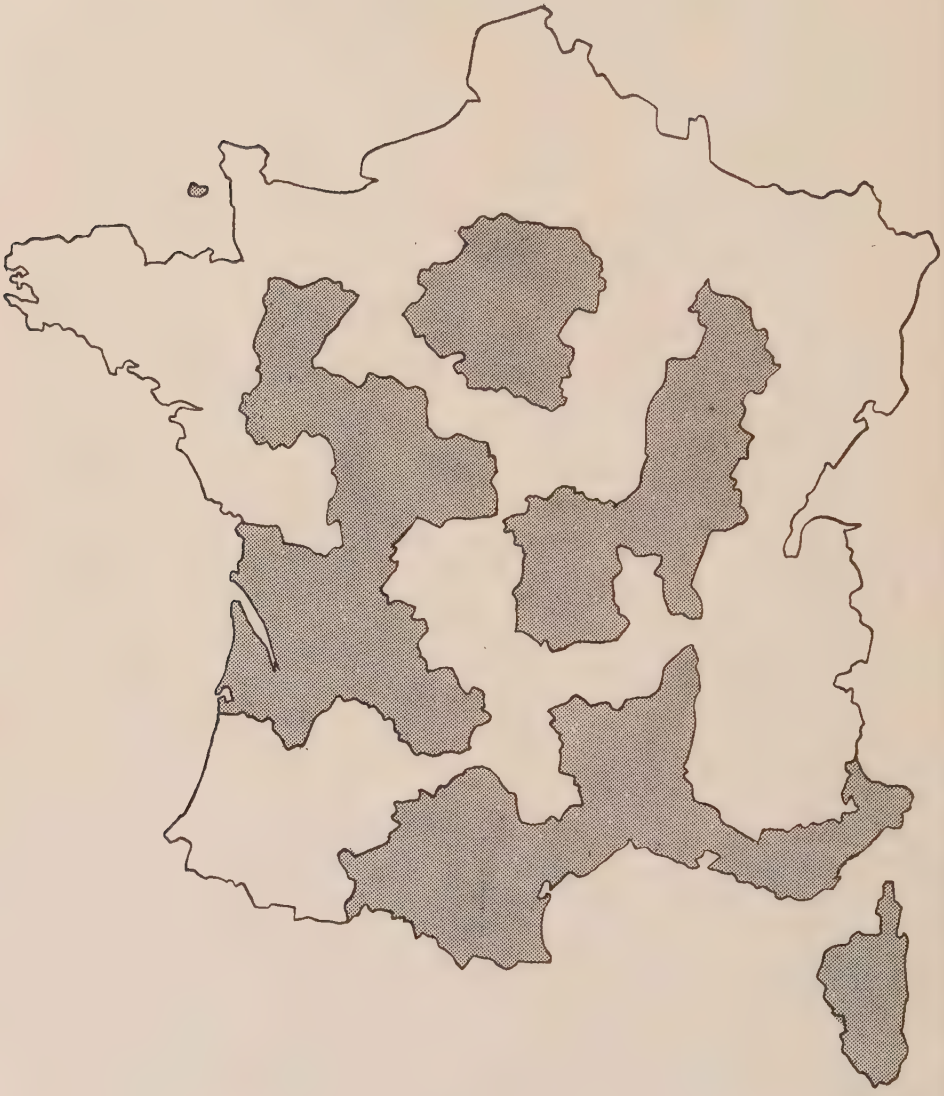


FIGURE 4

Répartition de *Phlebotomus perniciosus*

— *Saône-et-Loire :*
Mâcon [176].

— *Seine :*
Asnières [162], Bourg-la-Reine [118, 120], Issy-les-Moulineaux [162], La Garenne [120, 141, 151].

— Seine-et-Marne :
Champagne-sur-Seine [182], Melun [173], Provins [105, 130].

— Seine-et-Oise :
Brunoy [120], Etampes [127], Pontoise [127].

— *Tarn :*
Sans précision de lieu [183].

— *Var :*
Callian [120, 129], Saint-Raphaël [104, 129], Toulon et banlieue [95, 128, 131].

— *Vienne :*
Champigny-le-Sec [160], Poitiers [160].

• *Phlebotomus mascitti,* GRASSI, 1908

Longtemps décrit en France sous le nom de *Phlebotomus larroussei,* LANGERON et NITZULESCU, 1931, ce Phlébotome présente une répartition géographique assez superposable à celle de *P. perniciosus.*

Au point de vue biologie, cet animal est également anthropozoophile. Contrairement aux précédents, il semble piquer plus volontiers le jour. Aucune recherche n'a été entreprise sur sa réceptivité vis-à-vis de *Leishmania donovani,* et il semble, comme le fait remarquer COLAS-BELCOUR [25], qu'il ne faille pas *a priori* l'exclure en tant que vecteur possible. Son abondance est cependant nettement plus faible que celle de *P. perniciosus.*

Il a été trouvé dans les localités suivantes :

— *Allier :*
Montluisant-Charmes [26].

— *Aveyron :*
Belmont-sur-Rance [182].

— *Bouches-du-Rhône :*
La Rose (banlieue de Marseille) [160, 164, 165, 168].

— *Calvados :*
Condé-sur-If [103, 120, 162].

— *Charente :*
Angoulême [108], Charras [158], Excideuil-sur-Vienne [106, 126], Ginac [108].

— *Corrèze :*
Argentat [158].

— *Corse :*
Sans lieu précisé [26].

— *Côte-d'Or :*
Varennes, près de Beaune [106, 120, 121, 122, 126, 135, 188].

— *Haute-Marne :*
Vignory [158, 162].

— *Oise :*
Savignies, près de Beauvais [106, 120, 123, 126, 141].

— *Puy-de-Dôme :*
Clermont-Ferrand [99, 160].

— *Hautes-Pyrénées :*
Capvern [160, 170].

FIGURE 5

Répartition de *Phlebotomus mascitti*

— *Bas-Rhin :*
Strasbourg [100].

— *Rhône :*
Lyon [162, 174], Saint-Cyr-au-Mont d'Or [162, 174], Saint-Didier-au-Mont d'Or [162, 174].

— Seine :
Bourg-la-Reine [106, 117, 120, 121, 122, 126, 160].

— *Seine-et-Marne :*
Barbizon [160].

— *Tarn :*
Sans localité précise [183].

— *Vienne :*
Champigny-le-Sec [160], Poitiers [160].

• *Phlebotomus ariasi,* Tonnoir, 1921

Ce Phlébotome, le plus récemment déterminé de ceux que l'on trouve en France, n'a encore, comme le précédent, fait l'objet d'aucune étude quant à sa réceptivité. Aussi, Colas-Belcour ne l'exclut-il pas non plus des vecteurs possibles.

Une récente prospection épidémiologique, effectuée par Rioux, Golvan et Mlle Maistre [171], a prouvé sa présence en grande abondance dans des régions où sévit la leishmaniose viscérale. Essentiellement exophile, ce Phlébotome pénètre cependant parfois dans les maisons pour se gorger. Il est anthropozoophile et nocturne.

La répartition de ses captures est la suivante :

— *Alpes-Maritimes :*
La Théoule [162], Saint-Vallier-du-Thiey [144, 160].

— *Ardèche :*
Privas [102].

— *Aveyron :*
Causse noir : Champignon de Peyreleau [171].

— *Bouches-du-Rhône :*
Massif de la Sainte-Baume, ferme de la Roussargue [171].

— *Charente :*
Charras [108, 158].

— *Dordogne :*
Bergerac [152], Saint-Jean-d'Eygrand [131, 160].

— *Gard :*
Cévennes : Branoux [171].

— *Gironde :*
Bennetan [98].

— *Hérault :*
Vallée de l'Orb ; Roquebrun [171], Massif du Carroux : gorges d'Héric [171], Lodévoix : Villeneuvette [171].

— *Lot :*
Sans localité précise [183].

— *Basses-Pyrénées :*
Rébénacq [97].

— *Hautes-Pyrénées :*
Capvern [160, 167, 169], Esparros [162].

— *Pyrénées-Orientales :*
Chaîne des Albères : Grotte de Pouade, près de Banyuls [171].

— *Var :*
Aguay [106, 131, 160], Saint-Raphaël [104].

FIGURE 6

Répartition de *Phlebotomus ariasi*

— *Vaucluse :*
Massif du Luberon, Combe de Lourmarin [171].

— Vienne :
Champigny-le-Sec [160], Poitiers [131].

Comme on le voit, cette répartition se superpose très bien à celle de la leishmaniose viscérale et il ne paraît pas inutile de tenter des essais sur la réceptivité de *P. ariasi.*

* *

Quels éléments peut-on retirer de cette rapide revue des Phlébotomes de notre pays ?

— Tout d'abord, si l'on considère la carte, il faut déplorer de nombreux vides : si, par exemple, on a trouvé *P. perniciosus* à Jersey, pourquoi les départements bretons sont-ils vides ? Pourquoi n'y a-t-il aucun Phlébotome dans l'Aude, alors que tous les départements voisins en sont abondamment pourvus ?

L'explication est très simple : elle repose sur la faible quantité des entomologistes qui se sont attelés à ce travail et sur les difficultés tant de capture (petite taille, période d'apparition réduite, influence des conditions météorologiques) que d'identification. Les vides ne représentent donc pas une absence des Insectes, mais une absence des recherches.

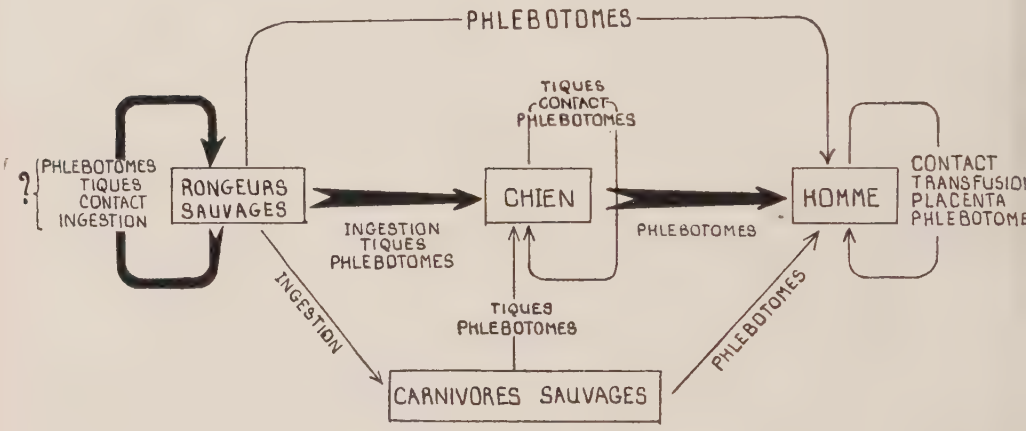
— Ceci explique aussi l'absence apparente de Phlébotomes dans des départements comme la Lozère ou l'Isère, où, pourtant, la leishmaniose est connue.

— Si, d'autre part, on considère les espèces en cause, *P. perniciosus* et peut-être *P. ariasi* et *P. mascitti* peuvent être considérés comme vecteurs. Leur aire de répartition est largement suffisante, leur abondance également, pour expliquer les cas de leishmaniose en France.

— Enfin, les arguments des auteurs algériens et anglais, les statistiques des Portugais, semblent apporter un faisceau d'arguments suffisant pour considérer que, tout au moins pour ce qui est de la transmission du Chien à l'Homme, le Phlébotome joue un rôle sinon exclusif du moins prépondérant.

Tels sont les vecteurs incriminés par les différents auteurs dans les hypothèses sur la transmission de la maladie. Sans doute, aucune preuve absolue n'a été apportée et toutes les opinions restent admissibles. Cependant, à la lumière des faits que nous avons rapportés, il paraît possible d'envisager un cycle de la leishmaniose viscérale, faisant intervenir un réservoir de virus sauvage et les différents modes

de transmission envisagés. Sans doute est-il criticable, puisque, en beaucoup de points, les preuves lui manquent. Aussi ne prétendons-nous pas apporter une certitude, mais seulement une hypothèse de travail :



Si ce schéma se trouvait confirmé, les mesures prophylactiques proposées jusqu'ici contre les Chiens se trouveraient inutiles puisque le *primum movens* de la contamination humaine ne serait plus leur fait. Or, nous pouvons lire, dans un article de E. Césari [11] sur la leishmaniose canine, le passage suivant :

> « Il y aurait lieu d'ajouter à ces arguments le fait rapporté par Basile, concernant la forte diminution des cas de kala-azar infantile observés dans la localité de Bordonaro (près de Messine) après l'abattage de tous les chiens infectés. Mais Spagnolio a montré plus tard que la maladie avait fait sa réapparition chez les enfants de la région, malgré la disparition des chiens atteints de leishmaniose. »

La prophylaxie axée sur les Phlébotomes aurait, par contre, un beaucoup plus grand intérêt, d'autant que ceux-ci sont tout à fait sensibles aux insecticides de contact. Il est connu que les campagnes anti-anophéliennes menées dans la plaine côtière de Corse ont fait considérablement baisser le nombre des Phlébotomes. Malheureusement, nous n'avons pas pu trouver de données récentes sur le kala-azar dans cette île.

LA LEISHMANIOSE VISCERALE HUMAINE

Après avoir étudié le parasite, le réservoir de virus, la transmission, nous en arrivons à la maladie humaine elle-même. Sans doute, puisque les leishmanioses sont des maladies de l'Homme, ce chapitre devrait-il être le plus important de ce travail. Mais il se trouve que cette partie du cycle de la maladie est la mieux connue et que, tant au point de vue clinique qu'au point de vue diagnostique et au point de vue traitement, elle a été si étudiée que bien rares sont, à l'heure actuelle, les cas que l'on publie encore.

Ceci ne doit cependant pas nous faire oublier qu'il s'agit d'une maladie grave et relativement répandue, même en France. Si nous quittons la France, les 640 cas que nous y avons relevés paraissent bien peu de choses en comparaison de l'ensemble de la leishmaniose viscérale méditerranéenne. Celle-ci, s'étendant de l'Iran au Portugal, et de la France au Congo, recouvre une aire géographique très importante et intéresse une population considérable, pour laquelle le niveau économique n'est pas toujours tel qu'il lui permette de recevoir les soins nécessaires. Si l'on y ajoute le kala-azar indou et le kala-azar chinois (et nous avons vu ce qu'on peut penser de l'unicité du parasite), on arrive à des chiffres considérables.

Ajoutons que, aux Indes, au Soudan, on assiste au développement de syndromes post-kala-azar rebelles au traitement. Ce fait, assez rare heureusement, qui assombrit le pronostic de la maladie, n'a jamais été décrit en France. Rien n'interdit cependant de penser que, si la maladie est bien unique, on ne puisse en voir un jour ou l'autre.

HISTORIQUE DE LA MALADIE EN FRANCE

C'est en 1918 que le premier cas fut publié en France par M. Labbé, Targhetta et Ameuille, sur la Côte d'Azur [264].

En 1922, furent publiés les premiers cas niçois (D'Oelsnitz, Balestre et Daumas [220]) et marseillais (Renault, Monnier-

Vinard et Gendron [296]). Il faut noter, à ce propos, que la leishmaniose canine avait été dépistée à Marseille dès 1914 par Pringault et que, dès lors, on recherchait la leishmaniose humaine, suivant en cela une marche inverse de celle qui avait été utilisée à Tunis par Ch. Nicolle lors de la découverte de la maladie.

Rapidement, les foyers niçois et marseillais virent se multiplier les cas, tandis que le Midi méditerranéen voyait d'autres foyers apparaître sur son territoire (la Corse présentant notamment plusieurs foyers importants).

Un certain nombre de ces cas, d'ailleurs, furent diagnostiqués dans des régions plus septentrionales où le sujet s'était rendu après avoir quitté le Midi. Mais ce n'est qu'en 1931 que le premier cas autochtone non méditerranéen est signalé par Pehu et Bertoye à Remiremont (Vosges) [284].

Pendant ce temps, les observations se multiplient sur le littoral, où P. Giraud à Marseille, M. D'Oelsnitz à Nice en recueillent un grand nombre et étudient la clinique, le laboratoire et la thérapeutique de l'affection. A partir de 1934, apparaissent des cas à l'Ouest du Rhône et on s'aperçoit progressivement qu'il existe un foyer sur la lisière Sud-Est du Massif Central. On trouve également un cas à Lyon [25, 195] et des cas dans l'Isère [28, 285], ce qui amène à penser que la maladie remonte le long de la vallée du Rhône. Puis, un cas est signalé à Rouen [205], paraissant bien être autochtone, et un autre à Paris [207].

Tout récemment enfin, ont été publiés des cas également autochtones, mais dont les caractères épidémiologiques spéciaux (transmission par transfusion) présentaient un caractère nouveau [71 et 75].

LA MALADIE

ETUDE CLINIQUE

Nous ne prétendrons pas, dans ce paragraphe, donner une description complète et détaillée de la maladie : bien d'autres l'ont fait avant nous et nous ne pourrions pas apporter d'éléments suffisamment nouveaux à la question pour justifier une longue étude. Aussi présenterons-nous simplement les deux observations inédites que nous avons recueillies, et, à leur lumière, nous tenterons de dégager les grandes lignes de l'affection.

La première de ces observations a déjà été en partie décrite dans l'Introduction. Nous ne ferons donc que la compléter :

En mai 1951, apparition d'un état fébrile avec courbe très irrégulière et troubles digestifs transitoires. Cet état persiste plusieurs mois, s'accompagnant bientôt d'un amaigrissement qui atteint 15 kg. Le malade est alors hospitalisé et on lui trouve une hépatosplénomégalie. La formule sanguine montre une anémie moyenne avec leucopénie. Inversion du rapport sérine sur globulines. Tests hépatiques perturbés.

Devant ce tableau, différents diagnostics sont discutés, en particulier cirrhose hépatique et leucose. Des traitements sont mis en œuvre, sans succès, et, en juillet 1951, le malade sort de l'hôpital, considéré comme leucémique. Rentré chez lui, il essaie plusieurs traitements par l'Auréomycine, la Tifomycine. Sans succès.

En septembre 1951, lorsque M. DE CASAUBON le voit, il s'agit d'un malade très amaigri (15 kg), mais à l'état général encore acceptable. La température est irrégulière, avec des clochers à 39°-40°. La rate est énorme ; elle descend jusqu'à la fosse iliaque gauche ; elle est dure et présente une encoche antéro-interne très marquée. Le foie est gros, plus encore que la rate, un peu sensible à la palpation. Il existe quelques ganglions, à peine augmentés de volume. L'examen ne trouve pas d'angine, pas d'hémorragie, ce qui est assez étonnant pour une leucose évoluant depuis plusieurs mois, avec une rate de cette taille. La numération-formule vient encore confirmer cette impression :

— G.R. 3.400.000
— G.B. 4.300

P.N. :	57 %
P.E. :	2 %
L. :	4 %
G.L. :	26 %
Monocytes :	11 %

La vitesse de sédimentation est à 127 mm à la première heure.

Deux nouveaux diagnostics sont envisagés : la mélitococcie (rapidement éliminée par un séro-diagnostic négatif) et le kala-azar.

Une formol-leuco-gélification est pratiquée : la gélification se fait en trente secondes, l'opacification est presque immédiate. Devant ce résultat, on pratique une ponction de rate (Docteur MALLARMÉ), qui ramène des *Leishmania*.

Immédiatement, est instauré un traitement par la Glucantime : 3 g par jour pendant dix jours, puis 4,5 g par jour pendant cinq jours, par voie intra-musculaire. Dès le dixième jour, la température avait pratiquement disparu, la rate avait régressé de 3 cm, le foie de 1 cm. Le malade avait repris 1 kg. Après l'arrêt de cette première série, l'apyrexie persiste, la rate continue à régresser et l'appétit du malade reprend.

En novembre, la rate est totalement revenue à son volume normal ; le poids est encore remonté de 3 kg ; le malade a repris ses activités. Une nouvelle série de Glucantime (11 injections, soit 42 g du produit) est faite. Deux mois plus tard, une troisième série, de 30 g, terminera le traitement, bien que le malade n'ait plus jamais présenté aucun symptôme et que son état soit parfaitement satisfaisant.

Nous avons assez insisté sur l'état du malade et le sombre avenir qui lui était promis, en opposition avec la rapidité du redressement une fois le diagnostic fait, pour ne pas y revenir. De même, nous nous contenterons de rappeler que le patient n'avait jamais quitté la région parisienne. Il habitait Boulogne-sur-Seine (donc un quartier de l'agglomération parisienne riche en jardins, comme ceux où ont été signalés des Phlébotomes), n'avait eu de contact avec aucun chien, mais se souvenait parfaitement d'avoir été piqué par des « Moustiques » quelques mois plus tôt alors qu'il travaillait à la réfection d'une partie de sa maison. Il est cependant bien difficile d'affirmer que ces « Moustiques » étaient des Phlébotomes et de conclure là à une porte d'entrée de la maladie.

Nous devons la deuxième observation à nos Maîtres, MM. R. Martin et B. Sureau, qui suivirent le malade.

M. K... entre à l'Hôpital Pasteur, le 10 janvier 1952, pour un état fébrile durant depuis deux mois, avec fièvre à 37° le matin, à 39° le soir. Il présente un point douloureux sous-costal gauche, avec, à l'examen, une rate très augmentée de volume. De plus, petites adénopathies cervicales. Il est amaigri, asthénique et présente au cours de ses poussées thermiques vespérales des sueurs profuses.

Une numération-formule sanguine montre :

— G.R. 3.300.000

— G.B. 4.800

P.N. :	31 %
P.E. :	5 %
P.L. :	5 %
G.L. :	19 %
Monocytes :	40 %

Le rapport sérines/globulines est inversé.

On pense tout de suite à un kala-azar et l'on pratique une formol-leuco-gélitcation qui est positive. Un myélogramme vient confirmer le diagnostic en montrant des *Leishmania* en abondance.

Dès lors, le malade est traité par le Glucantime (4,5 g/jour). Dès le troisième jour, sa température retombe à la normale et, au bout de quatorze jours, il a repris 2 kg. Le mois suivant, une nouvelle cure du même produit est pratiquée et, le 26 février 1952, apyrétique, ayant repris 4 kg, M. K... sortait de l'hôpital, pour reprendre ses activités.

Sur le plan de la maladie, donc, un diagnostic précoce, suivi d'un traitement approprié, a fait de cette affection un simple épisode, contrastant avec la gravité du cas précédent.

Quant au plan épidémologique, nous avons pu l'éclaircir en joignant le malade. Celui-ci n'avait jamais quitté la France. Mais, l'année précédente, il avait été camper à Cassis. A n'en pas douter, il faut voir là l'endroit où il s'est infesté et il faut verser le cas au dossier déjà abondant du foyer marseillais.

A la lumière de ces observations, nous allons rapidement voir, maintenant, la symptomatologie de l'affection, en soulignant au passage les différences entre la maladie de l'adulte et celle de l'enfant.

— L'incubation est très variable, difficile à préciser, d'autant que l'insidiosité des signes de début contribue à rendre sa durée imprécise. Des temps de quelques mois, mais aussi des temps de plusieurs années, ont été observés.

— A tout âge, le début se marque par une fièvre très irrégulière, à grandes oscillations, faisant souvent poser un diagnostic de paludisme. Des rémissions matinales succèdent à des accès vespéraux dépassant parfois 40°. Il s'y ajoute constamment une asthénie. Dans certains cas, des troubles digestifs sont constatés, plus fréquents et plus intenses chez l'enfant où ils peuvent aboutir à une diarrhée intense, couleur carotte, très caractéristique (D'OELSNITZ).

— En quelques semaines, se constitue la période d'état :

La température persiste dans son allure désordonnée. La splénomégalie, symptôme majeur, apparaît. Il s'agit d'une rate souvent énorme, plongeant dans la fosse iliaque, dure, présentant une encoche à son bord inférieur. L'hépatomégalie est modérée. La constatation de l'état des organes abdominaux est parfois gênée par du météorisme abdominal.

L'anémie est constante, accentuée ou modérée, accompagnée d'une leucopénie avec granulopénie très évocatrice. Elle entraîne, chez l'enfant surtout, une pâleur parfois impressionnante. Le rapport sérine sur globulines est inversé.

Il apparaît parfois des adénopathies, de volume extrêmement variable. Enfin, chez l'adulte, il n'est pas rare de voir apparaître, comme dans le kala-azar indien, une pigmentation parfois importante, siégeant sur les régions découvertes (D'OELSNITZ).

— Si la maladie évolue sans traitement, le tableau s'aggrave progressivement, en un temps variable, mais se chiffrant toujours en mois. Cette aggravation est toujours plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte, chez lequel il a même été constaté des cas où la maladie évoluait pendant des années sur un mode mineur, sans manifestation grave. Il est probable qu'il existe aussi des cas entièrement abortifs où, après quelques vagues symptômes, l'affection guérit d'elle-même. On conçoit la difficulté du diagnostic de tels cas.

Dans le tableau habituel, on aboutit finalement à une cachexie extrême, contrastant avec le volume de l'abdomen dilaté par la rate. Des œdèmes font leur apparition de façon diffuse, parfois aussi une ascite, des accidents hémorragiques : purpura, hémorragies muqueuses, et le malade meurt, généralement emporté par une affection intercurrente (broncho-pneumonie essentiellement).

LE DIAGNOSTIC

Comme pour beaucoup de maladies relativement peu fréquentes, tout le problème du diagnostic du kala-azar consiste à y penser. Bien souvent, malheureusement, la maladie n'est pas évoquée, et bien des cas de kala-azar, à l'époque où on ne disposait pas encore de traitements très actifs et bien tolérés, se terminaient mal parce que vus trop tard. On peut penser à peu près à coup sûr qu'un certain nombre de cas, encore à l'heure actuelle, demeurent indéterminés et, en l'absence du traitement spécifique, aboutissent à une issue fatale.

Quels sont les diagnostics les plus fréquemment posés à tort ?

— Nous avons parlé de la leucose aleucémique. A notre avis, et essentiellement chez l'adulte, ce faux diagnostic reste l'un des plus graves : dans l'état actuel de nos thérapeutiques antileucémiques, il ne paraît pas anormal en effet qu'une leucose résiste au traitement.

— Le paludisme est également fréquemment invoqué, essentiellement pour ce qui nous occupe en Corse. Mais ici, l'insuccès d'un traitement antipaludéen bien conduit amène à revoir le problème. Il faut remarquer que, en France continentale, ce diagnostic se pose peu ou à tort car les cas de paludisme autochtone à l'heure actuelle sont plutôt plus rares que ceux de kala-azar.

— La mononucléose infectieuse peut également être invoquée. Mais la réaction de Paul et Bunnel, l'évolution de la maladie, font le diagnostic.

— Les septicémies, la maladie d'Osler ne peuvent poser de diagnostic différentiel qu'au début. Formule sanguine, hémoculture, et, s'il le faut, insuccès de la cure antibiotique, feront la différence.

— La fièvre de Malte sera reconnue par hémoculture, séro-diagnostic, intra-dermo-réaction à la mélitine.

— La maladie de Banti donne certes une splénomégalie, mais les signes d'accompagnement sont totalement différents.

— Chez l'enfant, la tuberculose donne parfois pâleur, grosse rate, température irrégulière. Mais l'évolution plus rapide, la cuti-réaction et l'existence de lésions pulmonaires sont là pour éviter l'erreur.

— Enfin, nous citerons quelques affections rares :

— l'hérédo-syphilis à forme hépatosplénomégalique, autrefois souvent évoquée ;

— les anémies pseudo-leucémiques de Von Jaksh-Luzet ;
— la forme splénique pure de la maladie de Hodgkin ;
— la réticulose histiomonocytaire, dont le diagnostic, très difficile, ne peut se faire que par biopsie.

Lorsque, après avoir éliminé un certain nombre de ces diagnostics, on pense au kala-azar, comment le mettre en évidence ? Comme dans beaucoup de maladies parasitaires, on pourra procéder en deux temps : des épreuves sérologiques simples, peu gênantes pour le malade, permettant d'établir une forte suspicion. La découverte du parasite amènera, dans un deuxième temps, la certitude.

1) LES REACTIONS SEROLOGIQUES

Elles sont nombreuses, mais aucune d'elles n'est suffisamment fidèle pour poser le diagnostic à coup sûr. On utilise essentiellement :

• *La formol-leuco-gélification :* très simple et de valeur lorsqu'elle est positive, elle consiste à ajouter à 1 ml de sérum du malade 1 ou 2 gouttes de formol à 40 %. Il se produit à la fois, et de façon rapide, une gélification et une opacification, et on obtient un aspect analogue à celui du blanc d'œuf cuit.

• *La réaction à l'uréa-stibamine* (Chopra et Gupta) : plus sensible, mais plus délicate, elle est parfois encore utilisée pour contrôler la précédente ; elle consiste à mettre en contact le sérum du malade et une solution d'uréa-stibamine. Il se forme un anneau blanchâtre net à la limite de séparation. Cette réaction nécessite une certaine habitude car les causes d'erreur sont nombreuses.

On peut encore utiliser :

• *La réaction au peptonate de fer* de Aurrichio et Chieffi, modifiée par Giraud et Ciaudo.

• *L'intra-dermo-réaction* de Montenegro à partir d'extraits de cultures de *Leishmania.*

• *La réaction de déviation du complément* (réaction séro-sérique de Nattan-Larrier et Grimard-Richard).

• *Les globulin-tests* de Brahmachari, basés sur l'apparition d'une opacité au contact du sérum et de l'eau distillée.

Bien que certaines de ces méthodes fassent actuellement l'objet d'études, on ne peut les considérer comme étant d'usage courant.

Lorsqu'on a acquis, par la positivité de l'une ou l'autre de ces réactions, la suspicion de la maladie, il faut tenter d'acquérir la certitude. Pour cela, une seule possibilité : mettre les *Leishmania* en évidence.

2) LA RECHERCHE DU PARASITE

a) Dans le sang périphérique

On peut y trouver des *leishmania,* sur un frottis ou par une goutte épaisse. Mais ces recherches sont rarement positives et, si elles le sont, les parasites sont toujours très rares. Il faut faire plusieurs lames avant de rencontrer un mononucléaire contenant le parasite.

On peut également faire une hémoculture sur milieu N N N.

b) Dans la rate

Très redoutée au départ, la ponction de rate s'est révélée une intervention généralement bien supportée, à la condition d'utiliser une aiguille fine et de ne pas faire d'aspiration. La pulpe splénique recueillie, étalée sur lame et colorée au May-Grumwald-Giemsa, montre de nombreux parasites.

c) Dans la moelle

La ponction sternale, bien tolérée, sans danger, et relativement fidèle, devra toujours précéder la ponction de rate et ce n'est que dans le cas où elle n'aura pas donné de résultats que l'on sera amené à faire cette deuxième recherche, plus fidèle.

On examinera la moelle comme la pulpe splénique.

d) Dans les ganglions

Surtout chez l'enfant, la ponction d'un ganglion hypertrophié peut donner des résultats aussi fidèles que la ponction sternale.

e) Dans la peau

Benhamou, à Alger, a signalé que le frottis par apposition d'un fragment de peau permettait souvent de retrouver de nombreux parasites. Cette opinion a été confirmée par quelques auteurs (Prata et Piva [84]), mais ce mode de diagnostic n'est pas utilisé dans le kala-azar, contrairement à ce qui se passe dans la leishmaniose canine et dans le bouton d'Orient.

Il est bien rare que ces techniques n'amènent pas la découverte du parasite. Dans les cas où celui-ci n'est pas retrouvé, on peut pratiquer un traitement d'épreuve. Celui-ci, très spécifique et actuellement bien supporté, doit amener une rétrocession extrêmement rapide de la maladie, comme nous l'avons vu dans les observations que nous avons rapportées.

LE TRAITEMENT

Maladie mortelle dans 80 à 90 % des cas en l'absence de traitement, le kala-azar a vu son pronostic totalement transformé par l'introduction de la thérapeutique antimoniée.

Nous ne ferons que citer les médicaments anciens, actuellement abandonnés :

— émétique de soude ou de potasse ;
— Stibyal ;
— Pentastib ;
— Stibenyl ;
— Néostibosane ;
— Uréa-stibamine.

Tous ces médicaments ont été employés successivement, chacun d'eux représentant une amélioration par rapport au précédent, soit dans l'activité, soit dans la tolérance.

Actuellement, on utilise seulement :

• *L'anthiomaline,* antimonial trivalent, en injections intra-musculaires de 1, puis 2, 3 ou 4 ml, de la solution à 6 %, tous les deux jours.

• *Le glucantime* (antimoniate de N-méthylglucamide), antimonial pentavalent, beaucoup plus actif et qui représente en fait le véritable traitement spécifique de l'affection. On fait des séries de 1 à 20 ml de la solution (1 ml = 0,3 g du produit) par voie intramusculaire, selon l'âge et la susceptibilité du sujet. On peut alterner les cures avec :

• *Les diamidines :* pentamidine, stilbamidine, propamidine.

Il ne s'agit plus d'un antimonial, ce qui permet de traiter les cas résistants ou intolérants à l'antimoine et, même chez les sujets tolérants, d'éviter une surcharge. Les injections se font par voie intramusculaire, à des doses variant avec le produit utilisé.

Les résultats sont excellents et on peut dire que, à l'heure actuelle, le kala-azar, à condition d'être diagnostiqué, n'est plus une maladie mortelle, tout au moins en France.

LA LEISHMANIOSE VISCERALE HUMAINE EN FRANCE METROPOLITAINE

Nous avons, au début de cette étude, rapidement posé le problème en opposant le Nord et le Midi de la France. Nous allons maintenant entrer un peu plus dans le détail, en notant, pour chaque département, les lieux et le nombre de cas décrits :

— *Alpes-Maritimes :*
- Antibes [222, 233] : 1 cas certain, 1 cas douteux.
- Beaulieu-sur-Mer [191] : 1 cas.
- Cannes [19, 20, 192, 267, 268] : 9 cas au moins.
- Grasse [19, 20, 270] : 5 cas.
- Juan-les-Pins [19, 192, 201, 269, 295] : 3 cas au moins.
- Léantosque [191, 223, 224] : 1 cas.
- La Napoule [270] : 1 cas.
- Menton [191, 264, 273] : 4 cas.
- Nice [191, 199, 200, 201, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 271, 291, 295, 299, 303] : 189 cas.
- Roquebrune [19, 191] : 12 cas.
- Vallauris, Golfe-Juan [191, 225] : 2 cas.
- Vence [19] : 1 cas.
- Villefranche-sur-Mer [19] : 1 cas.

— *Ardèche :*
- Aubenas [197] : 1 cas.
- Jaujac [277] : 1 cas.
- Sanilhac [196] : 1 cas.
- Sans localisation précise [244] : 1 cas.

— *Bouches-du-Rhône :*
- Arles et La Camargue [287] : 1 cas.
- Marseille et environs [19, 20, 41, 41 *bis*, 202, 203, 204, 235, 237, 242, 243, 244, 246, 250, 251, 253, 254, 255, 274, 281, 282, 283, 286, 289, 290, 296, 297, 300, 306] : plus de 300 cas.

— *Corse :*
- Ajaccio [27] : 6 cas.
- Bastia [27] : 3 cas.
- Carnavaggio [27] : 1 cas.
- Cap Corse [27] : 1 cas.
- Centre de l'île [20, 194] : 1 cas.
- Ghisonaccia [27] : 1 cas.
- Moïta [27] : 1 cas.
- Olcani [27] : 1 cas.
- Olmeta du Cap [27] : 1 cas.
- Plaine côtière [234] : 1 cas.
- Poggio-Mezzana [27] : 1 cas.
- Rogliano [27] : 2 cas.
- Tallasano [27] : 1 cas.
- Vezzane [244] : 1 cas.
- Sans lieu précisé [59] : 1 cas.

FIGURE 7

Leishmaniose viscérale

— *Gard :*
Alès-la-Grand-Combe ; Vallée du Gardon ; Hautes vallées de la Vidourle et de l'Hérault [115] : 44 cas.
Nîmes [20] : 1 cas.
Sauveterre [25, 246] : 1 cas.

— *Hérault :*
Aniane [259] : 1 cas.
Béziers [275] : 1 cas.
Montpellier [115, 265] : 3 cas.
Viols-le-Fort [50] : 1 cas.

— *Isère :*
Grenoble [28] : 1 cas.
Vinay [285] : 1 cas.

— *Lozère :*
Lozère cévénole [25, 247, 248] : 1 cas.

— *Monaco* [191, 225] : 8 cas.

— *Pyrénées-Orientales :*
Perpignan [198] : 1 cas.

— *Rhône :*
Lyon [25, 195] : 1 cas.

— *Seine-Maritime :*
Rouen [205] : 1 cas.

— *Var :*
Fréjus [19] : 1 cas.
Hyères [298] : 1 cas.
La Seyne-sur-Mer [210] : 1 cas.
Toulon [19, 250, 268, 278, 279, 280, 288, 305] : 10 cas au moins.

— *Vosges :*
Remiremont [19, 25, 284, 285] : 1 cas.

— *Seine :*
Paris [207] : 1 cas. Plus 1 cas inédit.

— *Côte d'Azur* (sans précision) [189, 294] : 2 cas.

Il ressort de cette liste, et de la carte qui la résume, que la maladie reste essentiellement localisée au pourtour de la Méditerranée, avec, en plus, quelques cas de localisation aberrante. Si l'on se réfère au nombre des observations publiées, ces cas tranchent d'ailleurs par leur rareté sur l'abondance de ceux du Midi.

Grosso modo, on peut donc délimiter quatre foyers :

— l'un centré autour de Nice, et comportant la côte des Alpes-Maritimes ;

— un second, marseillais, très important. Un certain nombre de cas, échelonnés entre Nice et Marseille, les réunissent d'ailleurs pratiquement en un seul ;

— un troisième, corse, qui a fait l'objet de peu de publications, mais qui n'en est pas moins très important. La maladie, rurale, est extrêmement disséminée dans l'île ;

— un quatrième enfin, à l'Ouest du Rhône, sur les contreforts du Massif Central, dépisté depuis bien moins longtemps, mais intéressant par son étendue, par son caractère rural et par le nombre des cas trouvés depuis quelques années.

A ces foyers, s'ajoutent les cas de l'Isère du Rhône, des Vosges, de la Seine-Maritime et de la Seine, bien différents par leurs carac-

tères d'isolement et de survenue en milieu urbain strict. Nous avons vu ce que l'on pouvait penser de leur épidémiologie.

Si nous comparons cette carte avec celle que nous avons établie en étudiant la leishmaniose canine (p. 35), nous constatons dès l'abord la parenté étroite des répartitions. Les départements à forte densité d'infection sont exactement les mêmes. Et si ceux où ont été découverts quelques cas isolés sont parfois différents, ils présentent cependant des points communs si l'on se penche sur la localité précise où ont été vus les cas. En effet, quel que soit le département, les cas signalés pour l'une comme pour l'autre maladie l'ont été dans des grandes villes, des stations balnéaires, des villes d'eaux, bref des lieux à forte densité de population où il est statistiquement normal que se fasse un plus grand nombre d'échanges avec le Midi, et que, par ce biais, un réservoir de virus temporaire soit importé.

Si nous nous reportons à l'hypothèse formulée à la suite de la constatation par Colas-Belcour de l'existence d'un seul cycle annuel du Phlébotome vecteur dans le Nord et de deux dans le Midi, nous trouvons l'explication à ce phénomène : alors que, dans le Midi, la densité des Phlébotomes est suffisamment importante pour infecter assez de réservoirs de virus pour maintenir l'endémie, dans le Nord, seuls quelques rares Phlébotomes piqueront l'animal malade. Encore plus rares seront ceux qui s'infecteront et il faudra vraiment un concours de circonstances exceptionnel pour que l'un d'eux pique alors l'Homme ou un nouvel animal sensible. Dans ces conditions, la maladie ne s'étend pas et disparaît très vite ; elle reprendra en un autre point, à partir d'un autre Chien contaminé, et selon le même processus, quelque temps plus tard.

Il faut cependant mettre à part le cas rapporté par Pehu et Bertoye à Remiremont [284]. Ici, en effet, la contamination a probablement été directe, à partir de Chiens d'un cirque italien de passage dans la région.

* *

Avant de conclure sur la leishmaniose viscérale en France, et puisque nous avons étudié maintenant les différents éléments de la maladie tant humaine que canine, nous voudrions brièvement rapporter les arguments sur lesquels on se fonde pour affirmer l'identité des deux maladies, identité que nous avons précédemment admise, mais non justifiée. Nous empruntons ces arguments à la thèse de H. Belkhodja [19] et pouvons les résumer ainsi :

a) Arguments biologiques

— Identité de morphologie, de caractères culturaux, de cycle évolutif, d'affinités biopiques.

— Identité de localisations organiques dans la rate, la moelle osseuse, le foie et les cellules du système réticulo-endothélial en général.

— Identité des réactions sérologiques dans les deux espèces.

b) Arguments expérimentaux

— Identité de la maladie provoquée chez le Chien lorsqu'on lui inocule des *leishmania* provenant de l'une ou de l'autre espèce.

— Identité de la sensibilité du Spermophile de Macédoine à l'inoculation des deux souches.

c) Arguments cliniques

— Allure comparable de la maladie dans sa chronicité, dans ses symptômes spléniques et hépatiques, dans son anémie progressive, dans son action cachectisante.

d) Arguments épidémiologiques

— Identité de la répartition géographique (nous avons vu l'explication que l'on pouvait donner des quelques différences existant dans les départements du Nord) à l'échelle de la France.

— Identité de la répartition fine dans une région limitée (à cet égard, les travaux de P. Giraud à Marseille sont extrêmement significatifs).

— Précession fréquente des vagues d'épidémie humaine par une vague d'épizootie canine.

Quant aux arguments qui pourraient militer contre cette identité des deux affections, ils paraissent bien ne pas devoir résister à l'examen :

— Sans doute, dans certains cas, a-t-on pu trouver des régions où la leishmaniose humaine était connue, et pas la leishmaniose canine. Mais ces faits, relevés en Italie, et d'ailleurs rares, ont été signalés à une époque où les procédés de dépistage de la leishmaniose canine n'étaient pas encore bien au point (Nattan-Larrier).

— Le cas particulier du kala-azar indien, qu'il faut rapprocher de ce phénomène, pourrait s'expliquer par l'espèce différente du Phlébotome vecteur ; *Phlebotomus argentipes*, en effet, est beaucoup

plus anthropophile que *Phlebotomus perniciosus*, et ne paraît guère piquer le Chien qui, d'ailleurs, vit beaucoup moins au contact de l'Homme dans ce pays.

— Dans d'autres cas enfin, la leishmaniose canine est connue, la leishmaniose humaine ne l'est pas. C'est le cas par exemple dans la région de Toulouse. On peut penser que la leishmaniose humaine y sera découverte un jour ou l'autre. On peut également expliquer ce fait en disant que les Phlébotomes n'interviennent pas obligatoirement dans la transmission du réservoir sauvage au Chien, mais qu'ils le font dans la transmission du Chien à l'Homme, selon le cycle que nous avons proposé. Or, ils sont déjà beaucoup plus rares dans cette région que dans le Midi méditerranéen.

CONCLUSIONS
SUR LA LEISHMANIOSE VISCERALE EN FRANCE
LA PROPHYLAXIE

Grave par son pronostic si elle n'est pas traitée, beaucoup plus fréquente que ne l'imaginent beaucoup de médecins, la leishmaniose viscérale ne doit pas être sous-estimée comme cela arrive trop souvent. Si l'on sait, à condition d'y penser, la diagnostiquer et la guérir, bien des points restent à confirmer, tout particulièrement dans son épidémiologie.

Or, dans une maladie transmissible, qui dit imprécision dans l'épidémiologie, dit imprécision dans la prophylaxie. Aussi, ne nous rallierons-nous pas sans réserve aux mesures proposées par la plupart des auteurs dans ce sens. Etant donnée l'impossibilité pour des raisons financières, sentimentales et aussi pratiques, de procéder à la suppression totale des Chiens, pourquoi vouloir mettre en place de coûteux et gênants dispositifs de surveillance aux frontières, si un réservoir de virus sauvage autochtone vient perpétuellement tout remettre en question ?

Sans doute faudra-t-il traiter ou abattre tous les Chiens reconnus atteints, puisque nous avons vu que le Chien joue au moins un rôle de maillon dans le cycle aboutissant à l'infection humaine. Malheureusement, entre le moment où cet animal s'infecte et celui où l'apparition de signes cliniques amène son propriétaire à consulter un vétérinaire, il s'écoule de longs mois pendant lesquels les *leishmania*, déjà présentes dans la peau, auront tout loisir d'infecter de nouveaux Phlébotomes.

Aussi, tant que des travaux approfondis n'auront pas montré l'existence ou l'absence d'un réservoir de virus sauvage, il ne sera pas possible d'espérer blanchir le territoire français de son endémie leishmanienne.

Tout au plus pourra-t-on essayer, comme nous l'avons vu, d'interrompre le cycle juste avant le passage à l'Homme par des mesures de lutte anti-insectes. Celles-ci devront s'adresser aux adultes, chez lesquels aucun phénomène de résistance aux insecticides de contact n'a encore été décrit, et non aux larves dont le développement se fait dans des emplacements très réduits, très disséminés, terrestres, ce qui interdit d'espérer une action globale quelconque.

LA LEISHMANIOSE CUTANEE

Si, au cours de cette étude, nous avons trouvé un grand nombre de cas de leishmaniose viscérale autochtone, il faut tout de suite préciser, en commençant à voir la leishmaniose cutanée, que les observations d'origine française sont en nombre très réduit. Nous n'en avons relevé que quatorze dans les publications, contre environ six-cent-quarante de leishmaniose viscérale.

D'autre part, nous le verrons dans l'étude clinique de la maladie, il s'agit là d'une affection beaucoup moins grave que le kala-azar et qui guérit spontanément, au prix il est vrai de cicatrices inesthétiques. Par conséquent, il s'agit d'une maladie d'un bien moindre intérêt sur le plan de la santé publique, ce qui ne l'empêche pas d'être aussi intéressante que le kala-azar à d'autres points de vue : si la transmission par *Phlebotomus papatasi* paraît à peu près établie, la question des réservoirs de virus reste en suspens, et il vient s'y ajouter, depuis quelques années, le problème de l'authenticité des cas constatés en France.

Tout d'abord, il faut replacer la maladie française dans le cadre général du bouton d'Orient. En effet, notre pays participe (faiblement, nous l'avons vu) à la ceinture continue de localisations qui entoure la Méditerranée. Sous ce nom ou sous celui de bouton d'Alep, de clou de Biskra, de bouton de Gafsa, la maladie atteint en effet l'Afrique du Nord, le proche et le moyen Orient, la Grèce, l'Italie, l'Espagne. Il n'est donc pas étonnant que la France soit atteinte et qu'elle le soit peu, car sa partie la plus méridionale correspond à peu près à la limite septentrionale atteinte par l'endémie dans les autres pays.

LA MALADIE

Après une incubation ici aussi difficile à préciser dans sa durée, mais plus courte que dans le kala-azar (quelques semaines à quelques mois), apparaît une lésion papulo-squammeuse et érythémateuse.

Cette lésion, unique ou multiple, atteint essentiellement les régions découvertes du corps : face, avant-bras, jambes, pieds.

Au bout de quelques jours, elle se transforme en un nodule rouge, surélevé, dont le centre est surmonté d'une croûtelle. Tantôt la lésion n'évolue pas plus loin et guérit au bout d'un temps plus ou moins long. C'est le cas le plus fréquent en France. Tantôt, au contraire, elle augmente de volume, s'ulcère en son centre et prend son aspect classique. On aboutit soit à une forme sèche, couverte d'une croûte, soit à une forme humide et suintante. De toute façon, l'ensemble reste indolent, caractère important. Il n'y a aucun symptôme général d'accompagnement, pas d'adénopathie satellite.

L'évolution se fait, après un temps variable mais toujours long (quelques mois), vers la régression. L'ulcération revient au niveau des tissus voisins, son fond bourgeonne, la sécrétion tarit. Finalement, seule persiste une cicatrice souvent importante, plus ou moins pigmentée.

Dans certains cas (Carteaud et Ossipowski, [307]), on a pu observer des formes squammeuses, croûteuses, verruqueuses, nodulaires et chéloïdiennes, infiltrées en nappe, phagédéniques, lupoïdes enfin.

On conçoit que toutes ces formes cliniques et même la forme classique puissent poser de difficiles problèmes diagnostiques, surtout en France où on ne pense pas à une maladie aussi rare. Il n'est pas jusqu'à la guérison spontanée, tardive bien sûr, mais effective, qu'on ne puisse mettre sur le compte de telle ou telle thérapeutique, confirmant ainsi un diagnostic erroné. Et, de fait, plusieurs publications françaises [310, 315] font état de boutons d'Orient traités depuis de longs mois sous un diagnostic de tuberculose cutanée. Leur longue évolution a amené la rectification du diagnostic, mais combien de cas, à l'évolution plus courte, ont pu guérir « sous l'effet » d'un tel traitement ? Dans d'autres cas, d'ailleurs, un diagnostic d'épithélioma correspondait fort bien à la chronicité et à la résistance de l'affection.

LE DIAGNOSTIC

Il est ici beaucoup plus facile que dans le kala-azar, car la lésion est facile à atteindre. Si on est à un stade de début, on ponctionnera le nodule et un étalement du liquide recueilli permettra de trouver des *leishmania*.

Si, par contre, on est en présence d'un stade plus tardif, il ne faut pas espérer trouver les *leishmania* dans la sérosité. On doit

alors gratter le fond de l'ulcération avec un vaccinostyle et examiner sur lame le produit obtenu après coloration. On peut aussi l'utiliser pour réaliser une culture sur milieu N N N.

Carteaud et Ossipowski [307] proposent d'effectuer un dermogramme par apposition d'un fragment de la peau sous-jacente, prélevé par biopsie. Le procédé a l'avantage de respecter les structures cellulaires, et le diagnostic s'en trouve nettement facilité.

Ces moyens de diagnostic sont simples et commodes. On a cependant mis au point une intra-dermo-réaction, calquée sur celle que Monténégro pratique dans le kala-azar et dont les résultats seraient assez fidèles. Dans la pratique, elle est peu utilisée.

Les réactions sérologiques positives dans le kala-azar sont ici négatives, de même que la recherche des *leishmania* dans les organes profonds.

LE TRAITEMENT

Identique à celui du kala-azar, il permet d'obtenir une guérison rapide, et, selon la date à laquelle il a été entrepris, permet de supprimer ou d'atténuer la cicatrice que laisserait l'affection si elle évoluait spontanément.

On peut également, par la cryothérapie, contribuer efficacement à la prévention de ces mêmes cicatrices.

L'AFFECTION EN FRANCE

Nous avons déjà dit combien peu de cas ont été publiés dans notre pays. Sans doute faut-il penser que, en réalité, le nombre des cas est beaucoup plus faible que celui des cas de kala-azar. Cependant, nous demeurons persuadés qu'un grand nombre de cas, du fait d'une évolution spontanée favorable, demeurent inconnus. D'ailleurs, la plupart des cas observés l'ont été chez des jeunes filles soucieuses d'esthétique ou chez des enfants pour lesquels les parents, le fait est connu, s'inquiètent beaucoup plus vite que pour eux-mêmes. Il est fort probable que, en France, comme c'est d'ailleurs le cas dans la plupart des pays méditerranéens, un certain nombre de boutons d'Orient, ne sont même pas montrés au médecin. Il serait d'ailleurs possible de tenter un recensement de ces cas, puisque, en général, la cicatrice permet un diagnostic rétrospectif.

Les quelques observations publiées sont réparties dans les départements suivants :

— *Alpes-Maritimes :*
Nice [55].

— *Gard :*
Le Vigan [315], Molières-sur-Lèze [315], Saint-Gilles-du-Gard [315], Sumène [311, 312], Villeneuve-les-Avignon [315].

— *Hérault :*
Lodève [310], Montpellier [85, 310].

— *Pyrénées-Orientales :*
Beixas [314], sans localité précisée [319].

— Enfin, dans le Languedoc, sans précision de département ou de localité [308, 316].

On voit donc que cette maladie serre de beaucoup plus près le littoral méditerranéen que ne le fait le kala-azar. Il est d'ailleurs tout à fait remarquable que ces départements sont souvent ceux-là même où a été retrouvé *Phlebotomus papatasi* qui est considéré comme le vecteur de l'affection. Il est probable que, un jour ou l'autre, les départements de la Corse, du Vaucluse et des Bouches-du-Rhône verront eux aussi quelques cas diagnostiqués sur leur territoires.

Avant de quitter cette affection, nous voudrions encore souligner deux points : d'une part, le problème du réservoir de virus, d'autre part la question de l'identité des deux affections, tout au moins en France.

LE PROBLEME DU RESERVOIR DE VIRUS

Maladie sporadique, bien délimitée au point de vue géographique, la leishmaniose cutanée en France évoque au premier chef l'idée d'une zoonose accidentellement transmise à l'Homme. Sans doute, Margarot, Rimbaud, Izarn et Rioux signalent-ils qu'ils ont pu rapporter certains cas de leishmaniose canine à *Leishmania tropica*. Cependant, la leishmaniose cutanée canine demeure une exception en France, sans aucun rapport avec ce qu'on peut observer dans certains pays étrangers. Il n'est pas possible, à son sujet, de parler d'enzootie.

D'autre part, le nombre de cas de boutons d'Orient importés, très faible, ne peut justifier une contamination.

Aussi, la seule hypothèse à notre avis valable, d'ailleurs soulevée par Rimbaud, Rioux et Duntze [316], est-elle celle d'un réservoir de virus sauvage à partir duquel *Phlebotomus papatasi* transmettrait

FIGURE 8

Leishmaniose cutanée

la maladie, soit à l'Homme, soit au Chien. Il faut d'ailleurs noter que, au Turkestan, c'est sur une leishmaniose cutanée, et sur une forme rurale de cette affection, comme celle qu'on voit en France, qu'ont porté les travaux russes qui ont mis en évidence les réservoirs sauvages.

Ici encore, seule une enquête épidémiologique approfondie pourra résoudre le problème, que ce soit dans le sens de la confirmation de cette hypothèse ou dans celui de son infirmation.

LA QUESTION DE L'IDENTITE DES DEUX AFFECTIONS HUMAINES EN FRANCE

Lorsque nous avons étudié la question de la transmission des leishmanioses, nous avons eu l'occasion de parler de quelques cas de contamination par transfusion. Or, dans deux de ces cas, celui de Cayla, Parrot, Mme Marques et Mme Leyrat [75], et celui de André, Brumpt, Dreyfus, Passelocq et Jacob [71], le donneur présentait non pas un kala-azar typique mais une forme plus ou moins lupoïde de leishmaniose cutanée.

La question qui se pose, et qu'ont d'ailleurs posée les auteurs du deuxième article, est de savoir si les cas de leishmaniose cutanée autochtone publiés en France sont bien des boutons d'Orient ou s'ils ne sont pas simplement des manifestations atypiques, réduites dues à *Leishmania dovovani*.

Ceci d'autant plus que la transmission inverse s'est également vue, à l'étranger cette fois : W. St. L. Symmers [85], nous l'avons vu, a relaté l'observation d'une anglaise contaminée par son mari, ancien colonial et porteur d'un kala-azar typique. Or, cette femme ne présentait qu'une lésion du revêtement cutanéo-muqueux, calquant tout à fait un bouton d'Orient.

Dans beaucoup de cas publiés, la question est impossible à résoudre. Bien entendu, il n'a pas été procédé à des recherches dans la rate ou dans la moelle osseuse, ce qui aurait été une manière efficace mais peu imposable au malade de résoudre le problème. Sans doute, les auteurs ont-ils fait un examen au cours duquel ils n'ont trouvé ni rate ni manifestations générales ou hématologiques. Sans doute ont-ils trouvé des *leishmania* dans l'ulcération. Mais, nous avons vu qu'il était impossible de différencier morphologiquement les deux espèces.

Aussi, le diagnostic de *Leishmania tropica* n'a-t-il été posé que parce qu'il s'agissait de *leishmania* trouvées dans des lésions cutanées ayant cliniquement l'aspect d'un bouton d'Orient.

Par contre, dans les dernières observations montpelliéraines, tout au moins pour quelques cas, il semble que la souche ait été isolée et étudiée dans son pouvoir pathogène expérimental et dans ses propriétés antigéniques.

Aussi, tout en admettant fort bien que toutes les observations publiées ne doivent pas être mises sans réserves au compte de *Leishmania tropica,* il nous paraît logique de conclure que les affections, et par conséquent, les deux espèces de parasites, coexistent bien en France, quoique dans des proportions très inégales, du moins si l'on se réfère aux cas publiés.

CONCLUSIONS

Au cours de cette étude, en nous basant sur l'ensemble des travaux que nous avons pu recueillir ayant trait au problème des leishmanioses en France, et aussi sur deux observations inédites, nous avons dégagé les faits suivants :

I. — Il existe dans notre pays deux affections humaines dues aux *Leishmania :* la leishmaniose viscérale, encore appelée kala-azar de son nom indien (pays où elle fut découverte), et la leishmaniose cutanée, connue sous le nom de bouton d'Orient. Malgré des faits de transmission troublants, qui avaient amené certains auteurs à penser que, en France, *Leishmania donovani* pouvait être responsable de ces atteintes cutanées, nous pensons qu'un certain nombre, tout au moins des cas décrits de cette deuxième affection, doivent bien être attibués à *Leishmania tropica.*

II. — La fréquence de ces deux maladies est très différente ; nous avons ainsi pu relever six-cent-quarante cas publiés de leishmaniose viscérale et seulement quatorze cas de leishmaniose cutanée contractés en France.

III. — Ces cas sont très inégalement répartis sur le territoire de notre pays. Tous les cas de leishmaniose cutanée ont été décrits dans le Midi méditerranéen. Il en est de même pour la plus grande partie des cas de leishmaniose viscérale. Cependant, cette maladie ne doit pas être ignorée dans les autres régions, car un certain nombre de cas provenant des régions atteintes ont pu y être observés, grâce à la longue durée de l'incubation. Quelques cas régionaux y ont d'autre part été rapportés et nous présentons l'observation inédite du deuxième cas contracté dans la région parisienne.

IV. — Le diagnostic du kala-azar, s'appuyant sur des bases cliniques, sérologiques et parasitaires, ne présente pas de difficultés majeures à la condition d'y penser. Ce diagnostic est essentiel, car en dehors du traitement spécifique, maintenant très actif et bien toléré, la maladie est mortelle dans un fort pourcentage de cas.

V. — L'épidémiologie des deux formes de leishmaniose laisse encore subsister un certain nombre d'inconnues, tant dans la nature du réservoir de virus (pour les deux affections) que dans celle du mode de transmission (pour la leishmaniose viscérale). En nous appuyant sur des documents ayant trait au mode de survenue sporadique, au pouvoir pathogène expérimental, à la découverte d'animaux infectés dans la nature (ceci essentiellement à l'étranger), nous avons discuté l'hypothèse d'un réservoir animal sauvage, que ce soit pour *Leishmania donovani* ou pour *Leishmania tropica*. Nous sommes arrivés à la conclusion que l'examen systématique des Rongeurs et des Carnassiers capturés dans la nature permettrait probablement de découvrir ce réservoir de virus.

VI. — L'infection du Chien, proche de la leishmaniose humaine et due probablement au même parasite, représente très probablement dans la majorité des cas le point de départ de l'infection humaine. La contamination du Chien à partir du réservoir de virus sauvage peut se faire de diverses façons. L'étude des travaux effectués sur le plan expérimental nous a permis de retenir la voie directe (ingestion de Rongeurs parasités), la transmission par les Tiques et la transmission par les Phlébotomes comme étant les plus probables.

VII. — La contamination humaine, par contre, se fait certainement par les Phlébotomes (*Phlebotomus papatasi*) en ce qui concerne la leishmaniose cutanée. Pour ce qui est de la leishmaniose viscérale, malgré l'absence de preuves absolues, le même mécanisme est admis par la très grande majorité des auteurs. En France, *Phlebotomus perniciosus,* et peut-être aussi *Phlebotomus ariasi* et *Phlebotomus mascitti,* doivent être incriminés. L'étude de ces Psychodidés dans notre pays a permis d'en reconnaître six espèces, de fréquence, de répartition et de comportement très différents. Mais cette étude reste très incomplète et, malgré les difficultés de capture et de détermination, il est souhaitable qu'elle soit poursuivie.

VIII. — Certains cas de contamination d'Homme à Homme ont été décrits, ainsi que des cas de contamination directe du Chien à l'Homme. Bien qu'irréfutables, ces cas ne peuvent traduire un mode de transmission habituel de la maladie.

En nous basant sur l'ensemble de ces constatations, nous avons proposé, à titre d'hypothèse, un cycle de transmission de la maladie faisant intervenir un réservoir de virus sauvage, la transmission au Chien soit par ingestion, soit par l'intermédiaire des Tiques ou des Phlébotomes, la transmission du Chien à l'Homme par les seuls Phlébotomes. Ce cycle peut être court-circuité soit par une transmission

du réservoir de virus sauvage à l'Homme par l'intermédiaire des Phlébotomes, soit par l'intervention des Carnivores sauvages prédateurs des Rongeurs. Il doit être complété par une contamination interhumaine (transfusionnelle, vénérienne en particulier) et par un cycle de Chien à Chien admettant le rôle des Tiques (essentiellement par leur ingestion), des Phlébotomes, ou, parfois, du contact par cohabitation.

Cette hypothèse, importante par les mesures prophylactiques qui pourraient en découler, ne pourra être vérifiée que par une enquête épidémiologique approfondie.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
GALLIARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

I. — OUVRAGES GENERAUX

1. Brumpt (E.). — *Précis de Parasitologie.* (Masson édit.)

2. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale :* Maladies infectieuses et parasitaires. Benhamou : Le kala-azar.

3. Vaucel (M.). — *Médecine tropicale.* (Flammarion édit.)

4. Joyeux et Sicé. — *Précis de médecine des pays chauds.* (Masson édit.)

5. Lemierre, Lenormant, Pagniez, Savy, Fiessinger, de Gennes, Ravina. — *Traité de Médecine ;* P. Giraud : Leishmanioses.

6. Callot et Helluy. — *Parasitologie médicale.* (Flammarion édit.)

7. Bernard (Jean). — *Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.* (Flammarion édit.)

8. Fraga de Azevedo. — L'état actuel du problème du kala-azar au Portugal. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie,* 1954, XXXII, 234-254.

9. Parrot (L.), Donatien (A.), Lestoquard (F.) - 1932. — L'étiologie des leishmanioses. *Algérie médicale,* LII, 139-171.

10. Verge (J.) - 1936. — Biologie des Leishmania. *Revue de Pathologie comparée,* 58-76.

II. — REFERENCES CONCERNANT LA SENSIBILITE DES MAMMIFERES AUTRES QUE LE CHIEN

11. Césari (E.) - 1925. — La leishmaniose canine. *Revue générale de Médecine vétérinaire,* XXXIV, 613-632.

12. Cecil A. Hoare - 1944. — Cutaneous Leishmaniasis (Critical review of recent russian work). *Tropical Diseases Bulletin,* XLI, 331-345.

13. Laveran (A.) - 1918. — Infection du Loir par *Leishmania tropica* et par l'agent de la leishmaniose naturelle du chien. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XI, 445-448.

14. Lê-Ba-Kim - 1935. — Les acquisitions récentes sur le problème de la transmission de la leishmaniose viscérale. *Thèse de Médecine,* Marseille, n° 18.

15. Ranque (J.) et Faure (A.) - 1956. — Sensibilité de *Sciurus vulgaris* à la leishmaniose viscérale. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XLIX, 40-43.

16. Rozier (L.) - 1926. — Contribution à l'étude et au traitement de la leishmaniose canine en France. *Thèse de Médecine vétérinaire,* Lyon, n° 64.

17. Adler (S.), Theodor (O.) - 1935. — Investigations on mediterranean kala-azar. *Proceedings of the Royal Society of London,* CXVI, 494-547.

18. Anderson (Ch.) - 1932. — Vue d'ensemble sur l'étude des leishmanioses animales et l'état actuel du problème du kala-azar. *Algérie médicale,* LII, 135-137.

III. — REFERENCES CONCERNANT LA LEISHMANIOSE CANINE

19. Belkhodja (Hadj) - 1937. — Prophylaxie administrative et médicale des leishmanioses en France. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 582.

20. Bergier (P.) - 1939. — Epidémiologie de la leishmaniose viscérale dans la région de Marseille. *Thèse de Médecine,* Marseille, n° 18.

21. Caminopetros (J.) - 1934. — Lésions cutanées du chien revêtant les caractères du bouton d'Orient. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVII, 527-534.

22. Carrieu (M.), Rambault (Mme), Roubert (Mlle) - 1937. — La leishmaniose canine dans la région de Montpellier. *Montpellier médical,* XI, 143-144.

23. Carrieu (M.), Rambault (Mme), Venel et Harant - 1935. — La leishmaniose canine dans la région de Montpellier. *Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier,* XVI (4), 194-197.

24. Césari (E.) - 1925. — La leishmaniose canine en France. *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire,* LXXVIII, 177-179.

Rozier (L.) - 1925. — Notes sur la leishmaniose canine. *Bulletin de la Société centrale de Médecine vétérinaire,* LXXVIII, 179-182.

25. Colas-Belcour (J.) - 1957. — Phlébotomes et leishmanioses autochtones en France. *Archives de l'Institut Pasteur du Maroc,* V, 243-261.

25 *bis.* Colas-Belcour (J.) - 1956. — Phlébotomes et leishmanioses autochtones en France. *Proceedings tenth international Congress of Entomology,* III (1958), 825-828.

26. Colas-Belcour (J.) et Rageau (J.) - 1956. — Sur la présence de Phlébotomes dans l'Allier. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XLIX, 1116-1120.

27. Cordoliani (H.) - 1940. — Epidémiologie de la leishmaniose viscérale en Corse. *Thèse de Médecine,* Marseille, n° 54.

28. Domergue (G.) - 1950. — De la leishmaniose viscérale rhodanienne (à propos d'un cas observé à Grenoble). *Thèse de Médecine,* Lyon, n° 116.

29. Donatien (A.) et Lestoquard (F.) - 1929. — La leishmaniose viscérale du Chien. *Revue vétérinaire et Journal de Médecine vétérinaire et de Zootechnie,* LXXXI, 117-135.

30. Donatien (A.) et Lestoquard (F.) - 1935. — Notes sur la leishmaniose canine. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVIII, 426-431.

31. Donatien (A.) et Lestoquard (F.) - 1936. — Leishmanioses animales. Pathogénie, pathologie, traitement. *Revue de Pathologie comparée,* 77-102.

32. Dubois (C.) et Vigouroux (M.) - 1937. — Les quatre premiers cas autochtones de leishmaniose canine observés dans le Gard. *Bulletin de l'Académie vétérinaire,* X, 135-140.

33. Falchetti (E.) - 1932. — Observations sur la localisation cutanée des *leishmania* chez les Chiens dans le Midi de la France. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXV, 1036-1039.

34. Falchetti (E.) et Faure-Brac (G.) - 1932. — La leishmaniose canine à Nice. Etude épidémiologique. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXV, 1091-1099.

35. Faure-Brac (G.) - 1933. — La leishmaniose canine, sa fréquence en France sur le littoral méditerranéen. Son dépistage. *Thèse de Médecine vétérinaire,* Lyon, n° 322.

36. Faure-Brac (G.) - 1936. — La leishmaniose canine, sa fréquence, son diagnostic clinique et biologique, son traitement. *Biologie médicale,* XXVI, 113-158.

37. Giraud (P.) et Cabassu (H.) - 1932. — Sur la présence de parasites dans les lésions cutanéo-muqueuses des chiens atteints de leishmaniose cutanée. *Premier Congrès international d'Hygiène méditerranéenne,* Marseille, I, 367-372.

38. Giraud (P.) et Cabassu (H.) - 1932. — La leishmaniose canine dans la région de Marseille. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXV, 1040-1043.

39. Giraud (P.) et Cabassu (H.) - 1933. — Le Chien est-il le réservoir de virus de la leishmaniose interne. *Archives de Médecine générale et coloniale,* II, 23-27.

40. Giraud (P.), Cabassu (H.) et Bergier (P.) - 1939. — Recherches sur l'endémie de leishmaniose canine à Marseille. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXIII, 594-596.

41. Giraud (P.), Ranque (J.) et Cabassu (H.) - 1950. — Epidémiologie de la leishmaniose viscérale humaine méditerranéenne, en particulier dans ses rapports avec la leishmaniose canine. *Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale,* LXI, 282-305.

41 *bis.* Giraud (P.), Ranque (J.) et Cabassu (H.) - 1954. — Epidémiologie de la leishmaniose viscérale humaine méditerranéenne, en particulier dans ses rapports avec la leishmaniose canine. *Archives françaises de Pédiatrie,* XI, 337-358.

42. Guilhon (J.) - 1950. — Un nouveau cas de leishmaniose canine autochtone dans la région parisienne. *Bulletin de l'Académie vétérinaire,* XXIII, 361-362.

43. Guilhon (J.) - 1950. — Répartition géographique de la leishmaniose canine en France. *Bulletin de l'Académie vétérinaire,* XXIII, 69-74.

44. Guilhon (J.) - 1951. — Leishmaniose canine et antigène tuberculeux. *Bulletin de l'Académie vétérinaire,* XXIV, 523-524.

45. Guilhon (J.) et Loge (G.) - 1950. — Leishmaniose canine autochtone en Bretagne. *Comptes rendus des Séances de l'Académie des Sciences,* CCXXX, 274-278.

46. Henry (A.) et Bory (L.) - 1934. — Le « *pityriasis rubra* » (dermite furfuracée) de la leishmaniose canine. *Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie,* XLI, 1876-1881.

47. Henry (A.) et Bory (L.) - 1935. — Un cas de leishmaniose canine dans la région parisienne. Question prophylactique. *Bulletin de la Société de Dermatologie et Syphiligraphie,* XLII, 928-930.

48. Jamet (E.) - 1948. — La leishmaniose générale canine. Son traitement par le Pentastib. Essai d'une prophylaxie. *Thèse de Médecine vétérinaire,* Toulouse, n° 29.

49. Joyeux (Ch.) et Sautet (J.) - 1938. — Observations sur la leishmaniose canine méditerranéenne. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXXI, 487-490.

50. Leenhardt (E.), Chaptal (J.), Badel (Mme) et Fuminier (M.) - 1933. — Kala-azar infantile. Présentation de malade. *Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier,* XIV (4), 207-212.

51. Lestoquard (F.) et Donatien (A.) - 1935. — Un cas autochtone de leismaniose générale du Chien à Toulouse. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVIII, 921-922.

52. Lestoquard (F.) et Donatien (A.) - 1935. — Parasitisme de la matrice unguéale dans la leishmaniose générale du Chien. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXXI, 483-487.

53. Martin (A.) et Brizard (A.) - 1936. — Un nouveau cas de leishmaniose autochtone du Chien à Toulouse. *La Presse Médicale,* (1), 530.

54. Nattan-Larrier (L.) et Grimard (L.) - 1935. — Les chiens de luxe contaminés dans le Midi de la France peuvent-ils répandre la leishmaniose en dehors des foyers de la maladie ? *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVIII, 270-276.

55. Nicolas (J.), Spinetta (B.) et Massia (G.) - 1943. — Un cas de bouton d'Orient. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie,* 337.

56. Nicolle (Ch.) et Anderson (Ch.) - 1925. — Recherches expérimentales sur la transmission du kala-azar. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis,* XIV, 264.

56 *bis.* Nicolle (Ch.) et Anderson (Ch.) - 1926. — Recherches expérimentales sur la transmission du kala-azar. *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis,* XV, 114.

57. Nicolle (Ch.) et Conor (Mme) - 1914. — Virulence de la *Leishmania* du Chien. *La Presse Médicale,* 561.

58. Oriol (H.) - 1926. — Leishmaniose et dermatite furfuracée du Chien. *Thèse de Médecine vétérinaire,* Lyon, n° 63.

59. Pieri (J.) et Lena (D.) - 1937. — Leishmaniose infantile. Sur un cas observé en Corse. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LVII, 1402-1404.

60. Prat (J.) - 1944. — Sur un cas autochtone de leishmaniose canine observé dans le département de l'Allier. *Revue de Médecine vétérinaire,* XCV, 16-25.

61. Pringault (E.) - 1914. — Leishmaniose canine à Marseille. *La Presse Médicale,* 561.

62. Pringault (E.) - 1914. — A propos de la leishmaniose canine. *Marseille médical,* 357-359.

63. Pringault (E.) - 1914. — La leishmaniose canine à Marseille. *Marseille médical,* 344-346.

64. Pringault (E.), 1914. — La leishmaniose canine à Marseille. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* VII, 484-488.

65. Pringault (E.) - 1914. — Existence de la leishmaniose canine à Marseille. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* VII, 41-42.

66. Pringault (E.) - 1916. — La leishmaniose canine à Marseille. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* IX, 697-698.

67. Pringault (E.) - 1917. — Recherches sur la leishmaniose canine. *Thèse de Médecine,* Montpellier, n° 23.

68. Roger, Harant et Pataut - 1933. — La leishmaniose canine à Montpellier. Remarques cliniques et épidémiologiques. *Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier,* (3), 129.

69. Roubert (P.) - 1936. — Recherches sur la leishmaniose canine dans la région de Montpellier. *Thèse de Médecine,* Montpellier, n° 19.

(Voir en outre les références [11, 16 et 17].)

IV. — REFERENCES CONCERNANT LA TRANSMISSION DES LEISHMANIOSES, A L'EXLUSION DE LA TRANSMISSION PAR LES PHLEBOTOMES

70. Adler (S.) et Theodor (O.) - 1932. — Investigations on mediterranean kala-azar. *Proceedings of the Royal Society of London,* CX, 402-410.

71. André (R.), Brumpt (L.), Dreyfus (B.), Passelecq (A.) et Jacob (S.) - 1957. — Leishmaniose cutanéo-ganglionnaire et kala-azar transfusionnel. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXXIII, 854-860.

72. Berberian (D.A.) - 1938. — Successfull transmission of cutaneous leishmaniasis by the bites of *Stomoxys calcitrans. Proceedings of the Society for experimental Biology and Medicine,* XXXVIII, 254-256.

73. Blanc (G.) et Caminopetros (J.) - 1930. — La transmission du kala-azar méditerranéen par une Tique, *Rhipicephalus sanguineus. Comptes rendus des Séances de l'Académie des Sciences,* CXCI, 1162-1164.

74. Blanc (G.) et Caminopetros (J.) - 1937. — Quelques expériences sur la transmission du kala-azar par la Tique du Chien *Rhipicephalus sangineus. Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie,* CVII, 1493-1495.

75. Cayla (A.), Perrot (R.), Marques (Mlle) et Leyrat (Mme) - 1957. — Sur un cas de kala-azar d'origine transfusionnelle chez un nourrisson de huit mois. Présence de *leishmania* dans le sang. Guérison. *Archives françaises de Pédiatrie,* XIV, 732-734.

76. Fraga de Azevedo (J.) - 1948. — Sur la transmission du kala-azar méditerranéen. *Anais do Institudo de Medicine tropical,* V, 269-286.

77. Giraud (P.) - 1932. — Comment contracte-t-on le kala-azar ? *La Presse Médicale,* 1368-1370.

78. Giraud (P.) - 1934. — Comment contracte-t-on le kala-azar ? *Journal médical français,* XXIII, 385-388.

79. Giraud (P.) - 1934. — A propos de la transmission de la leishmaniose interne. Fréquence de l'atteinte par les Tiques des jeunes enfants dans la région méditerranéenne. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVII, 731-733.

80. Joyeux (Ch.) et Sautet (J.) - 1939. — Le Pou du chien (*Linognathus setosus*) peut éventuellement piquer l'homme. Rôle vecteur éventuel de cet Insecte. *Archives de Médecine générale et coloniale,* VIII (3), 73-76.

81. Lo Presti-Seminario (F.) - 1931. — Sur la transmission probable de la leishmaniose infantile. *Archives de Médecine des enfants,* XXXIV, 368-370.

82. Malamos (B.) - 1938. — Versuche mit *Leishmanias.* Versuche der kala-azar übertragung durch Zecken (*Rhipicephalus sanguineus*). *Archiv für Schiffs und Tropen Hygien,* XLII, 22-23.

83. Parrot (L.) - 1934. — La transmission naturelle des leishmanioses du bassin méditerranéen. *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la S.D.N.,* III, 210-228.

84. Prata et Piva - 1958. — Presença de *Leishmanias* em pele aparentemente normal de pacientes com cala-azar. *Tropical Diseases Bulletin,* LV (2), 141.

85. Symmers (W.St.L.) - 1960. — Leishmaniasis acquired by contagion : a case of marital infection in Britain. *The Lancet,* (1), 127-132.

86. Terry (L.L.), Lewis (J.L.), Sessons (J.R. and S.M.) - 1950. — Laboratory infection with *Leishmania donovani.* A case report. *The american Journal of Tropical Medicine,* XXX, 643-649.

(Voir en outre les références [14, 27, 36, 41, 49.])

V. — REFERENCES CONCERNANT LES PHLEBOTOMES : ROLE DANS LA TRANSMISSION ET ESPECES FRANÇAISES

87. Adler (S.) et Theodor (O.) - 1930. — The inoculation of canine cutaneous Leishmaniasis into man and the behaviour of various strains of *Leishmania* in mice. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology,* XXIV, 197-210.

88. Adler (S.) et Theodor (O.) - 1931. — Investigations on mediterranean Kala-azar. *Proceedings of the Royal Society of London,* CVIII, 447-502.

89. Alvarez (Ricardo Zariquey) - 1937. — Contribution à l'étude de la femelle de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir. *Annales de Parasitologie humaine et comparée,* XV, 409-418.

90. Aubert (P.) - 28 décembre 1912. — Une nouvelle maladie. *Le Temps*, p. 4.

91. Aubert (P.) - 1912. — Le *Phlebotomus papatacci* dans la région lyonnaise. *Lyon médical*, CXIX, 580-583.

92. Aubert (P.) - 1912. — Sur le *Phlebotomus papatacci*, *Lyon médical*, CXIX, 850-853.

93. Blanchard (R.) - 1908-1909. — Quelques mots sur les *Phlebotomus*. *Archives de Parasitologie*, XIII, 303-310.

94. Blanchard (R.) - 1909. — A propos des Phlébotomes. *Bulletin de la Société entomologique de France*, 192-195.

95. Bourgain (M.) - 1945. — Sur un exemplaire de *Phlebotomus papatasi* (Scopoli 1786) capturé à Toulon. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXXVIII, 145-149.

96. Bourgain (M.) - 1945. — Contribution à l'étude des Phlébotomes du littoral méditerranéen français : présence de *Phlebotomus* (*Brumptius*) *parroti*, Adler et Theodor 1926, aux Darboussèdes (banlieue de Toulon). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXXVIII, 150-157.

97. Bourgain (M.) - 1949. — Présence de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi*, Tonnoir 1921, dans les Basses-Pyrénées. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XLII, 562-563.

98. Bourgain (M.) - 1949. — Présence de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi*, Tonnoir 1921, et de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *perniciosus*, Newstead 1911, en Gironde. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XLII, 564-565.

99. Callot (J.) - 1944. — Localités nouvelles pour quelques Nématocères piqueurs. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XX, 208.

100. Callot (J.) - 1950. — Présence de *Phlebotomus larroussei* en Alsace. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XXV, 112.

101. Chambost (L.) et Houdemer (E.) - 1947. — Capture de *Phlebotomus perniciosus*, Newstead 1911, à Ajaccio (Corse). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XL, 361-362.

102. Clastrier (J.) - 1938. — Observations sur les Phlébotomes de la région de Privas (Ardèche) *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, XVI, 31-35.

103. Colas-Belcour (M.C.) et Colas-Belcour (J.) - 1929. — Présence de *Phlebotomus perniciosus* Newstead dans le département du Calvados. *Bulletin mensuel de la Société linnéenne de Normandie*, 8e série, II, 4-6.

104. Colas-Belcour (J.) et Abonnenc (E.) - 1948. — Contribution à l'étude de *Phlebotomus* (*Phlebotomus*) *minutus* Rondani en France. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XLI, 222-225.

105. Colas-Belcour (J.) et Romana (C.) - 1939. — Correspondance. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXXII, 901.

106. Colas-Belcour (J.) et Tisseuil (J.) - 1936. — Nouvelle contribution à la répartition des Phlébotomes en France. *Revue de Pathologie comparée*, 117-123.

107. Coudert (J.) - 1947. — Présence de *Phlebotomus papatasi* (Scopoli 1786) à Gigondas (Vaucluse). *Bulletin mensuel de la Société linnéenne de Lyon*, XVI, 53-54.

108. Durand-Delacre (R.) - 1949. — Sur quelques Phlébotomes de la Charente. *Archives de l'Institut Parteur d'Algérie*, XXVII, 39-41.

109. Edwards (F.W.) - 1928. — The nematocerous Diptera of Corsica. *Diptera : Recueil d'études biologiques et systématiques sur les Diptères du globe*, E. Séguy, IV, 180 (article complet : 157-189).

110. Foley (H.) - 1923. — Présence de *Phlebotomus perniciosus* Newstead dans le département de la Haute-Marne. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XVI, 664.

111. Foley (H.) - 1924. — Existence de *Phlebotomus perniciosus* Newstead à Vignory (Haute-Marne). *Bulletin de la Société d'étude des Sciences Naturelles de la Haute-Marne*, VII, 247-248.

112. França (C.) et Parrot (L.) - 1920. — Introduction à l'étude systématique des Diptères du genre *Phlebotomus*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XIII, 695-708.

113. França (C.) et Parrot (L.) - 1921. — Essai de classification des Phlébotomes. *Archives des Instituts Pasteur d'Afrique du Nord*, I, 279-284.

114. França (C.) et Roubaud (M.) - 1921. — Sur la détermination spécifique d'une femelle de Phlébotome. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XIV, 23-24.

115. Harant (H.) et Rioux (J.A.) - 1956. — Considérations épidémiologiques sur les leishmanioses en Languedoc méditerranéen. *Minerva medica*, (8), 1-15.

116. Langeron (M.) - 1912. — Localités nouvelles de Phlébotomes. *Bulletin des Séances de la Société de Biologie*, LXXII, (1), 973-974.

117. Langeron (M.) - 1916. — Les Phlébotomes dans la région parisienne. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, IX, 573-576.

118. Langeron (M.) - 1915. — Phlébotomes de la région parisienne. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, III, 104 et 427.

119. Langeron (M.) et Nitzulescu (V.) - 1931. — *Phlebotomus larroussei n. sp.*, nouvelle espèce européenne de Phlébotomes. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, IX, 72-76.

120. Langeron (M.) et Nitzulescu (V.) - 1932. — Révision des Phlébotomes de France. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, X, 286-294.

121. Larrousse (F.) - 1920. — Espèces européennes du genre *Phlebotomus* (Rondani). *Bulletin de la Société entomologique de France*, 65-67.

122. Larousse (F.) - 1920-1921. — Etude systématique et médicale des Phlébotomes. *Thèse de Médecine*, Paris, (292).

123. Larrousse (F.) - 1923. — Présence de *Phlebotomus perniciosus* Newstead dans le département de l'Oise. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XVI, 16-17.

124. Larrousse (F.) - 1925. — Phlébotomes observés dans de nouvelles localités françaises. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, III, 103.

125. Lavier (G.) - 1937. — Localité française nouvelle pour *Phlebotomus perniciosus*. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XV, 91.

125 bis. Lavier (G.) - 1935. — Localité française nouvelle pour *Phlebotomus perniciosus*. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XIII, 279.

126. Lavier (G.) et Ristorcelli (A.) - 1940. — Présence en Seine-et-Marne de *Phlebotomus larroussei*. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XVII, 375-379.

127. Lavier (G.) et Ristorcelli (A.) - 1940. — Localités nouvelles de Seine-et-Oise pour *Phlebotomus perniciosus*. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XVII, 592.

128. Le Chuiton (F.), Le Gac (P.) et Penneac'h (J.) - 1937. — Présence à Toulon-sur-mer de *Phlebotomus perniciosus* Newstead 1911. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXX, 698-699.

129. Le Gac (P.) - 1936. — Note sur la présence à Saint-Raphaël (Var) de *Phlebotomus perniciosus* Newstead 1911. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXIX, 966.

130. Le Gac (P.) - 1936. — Sur trois Phlébotomes capturés à Provins (Seine-et-Marne) pouvant être rapportés à *Phlebotomus perniciosus* Newstead 1911. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXIX, 966-970.

131. Le Gac (P.), Floch (H.) et Chassignet (R.) - 1952. — Présence de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *perniciosus* Newstead 1911 et de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi* Tonnoir 1921 à La Théoule (Alpes Maritimes). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XLV, 618-619.

132. Legendre (J.) - 1916. — Sur l'existence dans la Somme de *Phlebotomus papatasi* Scopoli. *Bulletin des Séances de la Société de Biologie*, LXXIX, 25 -26.

133. Legendre (J.) - 1924. — Sur l'existence de *Phlebotomus perniciosus* en Saintonge. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XVII, 894-896.

134. Legendre (J.) - 1929. — La zoophilie des Phlébotomes de Saintonge. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, CII, 238-240.

135. Lesne (P.) - 1909. — Capture de *Phlebotomus papatasi* en Bourgogne. *Bulletin de la Société entomologique de France*, 333.

135 bis. Lesne (P.) - 1912. — Capture de *Phlebotomus papatasi* en Bourgogne. *Bulletin de la Société entomologique de France*, 410-411.

136. Mansion (J.) - 1913. — Diptères de la Corse : un nouveau moucheron vulnérant. *Bulletin de la Société des Sciences historiques et naturelles de la Corse*, 123-144.

137. Mansion (J.) - 1913. — Les Phlébotomes en Corse. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, VI, 637-641.

138. Mansion (J.) - 1914. — Les Phlébotomes européens. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, VII, 584-590.

139. Mansion (J.) - 1920. — Une nouvelle station de Phlébotomes en France. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XIII, 735-738.

140. Marret (P.J.) - 1923. — A note on the capture of a *Phlebotomus perniciosus* male in Jersey C.I. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medecine and Hygien*, XVII, 267.

141. Nicoli (R.M.) - 1951. — Phlébotomes de la Corse cristalline. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XLIV, 495-509.

142. Nicoli (R.M.) - 1952. — Phlébotomes de la Corse : Biologie du *Phlebotomus perniciosus legeri* (J. Mansion, 1913). *Comptes rendus des Séances de la Société de Biologie*, CXLVI, 578-580.

143. Nicoli (R.M.) - 1953. — Sur la validité de *Phlebotomus perniciosus legeri* (J. Mansion, 1913). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XLVI, 43-45.

144. Nitzulescu (V.) - 1930. — Sur le *Phlebotomus ariasi* Tonnoir 1921. Sa présence en France. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, VIII, 530-539.

145. Nitzulescu (V.) - 1931. — Contribution à l'étude des Phlébotomes du groupe *minutus* : *Phlebotomus parroti* et *Phlebotomus minutus str. sensu*. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, IX, 111-121.

146. Nitzulescu (V.) et Nitzulescu (G.) - 1931. — Essai de table dichotomique pour la détermination des Phlébotomes européens. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, IX, 122-133.

147. Nitzulescu (V.) - 1931. — Essai de classification des Phlébotomes. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, IX, 271-275.

148. Nitzulescu (V.) et Dollfus (P.) - 1934. — Présence à Richelieu (Indre-et-Loire) de *Phlebotomus perniciosus* Newstead. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XII, 69.

149. Parrot (L.) - 1917. — Sur un nouveau Phlébotome algérien : *Phlebotomus sergenti sp. Nov. Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, X, 564-567.

150. Parrot (L.) - 1921. — A propos de l'identification des Phlébotomes de France. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XIV, 21-22.

151. Parrot (L.) - 1922. — Présence de *Phlebotomus perniciosus* Newstead dans la région parisienne. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XV, 694.

152. Parrot (L.) - 1933. — Notes sur les Phlébotomes-V. — Présence de *Phlebotomus ariasi* Tonnoir dans le Sud-Ouest de la France. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, XI, 599-602.

153. Parrot (L.) - 1936. — Présence de *Phlebotomus perniciosus* dans le département de l'Indre. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, XIV, 427.

154. Parrot (L.) et Donatien (A.) - 1926. — Infection naturelle et infection expérimentale de *Phlebotomus papatasi* par le parasite du bouton d'Orient. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XIX, 694-696.

155. Parrot (L.) et Donatien (A.) - 1927. — Le parasite du bouton d'Orient chez le Phlébotome : infection naturelle et infection expérimentale de *Phlebotomus papatasi*. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, V, 9-21.

156. Parrot (L.) et Donatien (A.) - 1952. — Autres observations sur l'infection naturelle des Phlébotomes par la leishmaniose générale de l'homme et du chien en Algérie. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, XXX, 146-152.

157. Parrot (L.), Donatien (A.) et Lestoquard (F.) - 1930. — Sur le développement du parasite de la leishmaniose canine viscérale chez *Phlebotomus major var. perniciosus* Newstead. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXIII, 724-726.

157 bis. Parrot (L.), Donatien (A.) et Lestoquard (F.) - 1931. — Observations nouvelles sur le développement du parasite de la leishmaniose viscérale du chien chez un Phlébotome (*Phlebotomus perniciosus*). *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, IX, 438-441.

158. Parrot (L.) et Durand-Delacre (R.) - 1952. — Sur le mâle de *Phlebotomus mascitti* et sur sa présence en France. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, XXX, 393-397.

159. Pringault (E.) - 1920. — Les Phlébotomes de la région marseillaise. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XIII, 809-810.

160. Rageau (J.) - 1948. — Observations sur les Phlébotomes de la région de Poitiers. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XLI, 217-222.

161. Rageau (J.) et Colas-Belcour (J.) - 1956. — Clef dichotomique des espèces françaises de Phlébotomes. *Bulletin de la Société entomologique de France*, LXI, 234-238.

162. Raynal (J.H.) - 1954. — Les Phlébotomes de France et leur distribution régionale. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XXIX, 297-323.

163. Raynal (J.H.) et Le Gac (P.) - 1932. — Sur la présence de *Phlebotomus papatasi* Scopoli 1786 à Marseille. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, X, 497-503.

164. Raynal (J.) et Le Gac (P.) - 1932. — Sur un exemplaire de *Phlebotomus larroussei* Langeron et Nitzulescu 1931, capturé à La Rose (Banlieue de Marseille). *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, X, 504-508.

165. Raynal (J.) et Le Gac (P.) - 1933. — Leishmaniose viscérale infantile et Phlébotomes à Marseille. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXVI, 249-254.

166. Raynal (J.) et Le Gac (P.) - 1933. — Note sur un Phlébotome du groupe *minutus* capturé à Sainte-Maxime (Var). *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXVI, 455-458.

167. Raynal (J.) et Le Gac (P.) - 1933. — Sur trois Phlébotomes femelles capturés dans les Pyrénées à Capvern et pouvant être rapportés à *Phlebotomus ariasi*. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXVI, 652-660.

168. Raynal (J.) et Le Gac (P.) - 1933. — Etudes sur plusieurs lots de Phlébotomes capturés dans différents quartiers de Marseille. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XI, 249-267.

169. Raynal (J.) et Le Gac (P.) - 1934. — Sur la présence de *Phlebotomus ariasi* mâle et femelle à Capvern. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, XXVII, 467-473.

170. Raynal (J.) et Le Gac (P.) - 1934. — Présence de *Phlebotomus larroussei* à Capvern (Hautes-Pyrénées). *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XII, 343-344.

171. Rioux (J.A.), Golvan (Y.J.) et Mlle Maistre - 1961. — Présence de *Phlebotomus* (*Larroussius*) *ariasi*, Tonnoir 1921 dans les départements de l'Aveyron, des Bouches-du-Rhône, du Gard, de l'Hérault, des Pyrénées orientales et du Vaucluse. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XXXVI, 706-707.

172. Ristorcelli (A.) - 1936. — Sur la présence à Toulouse de *Phlebotomus perniciosus*. *Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie*, XIV, 426.

173. Ristorcelli (A.) - 1939-1940. — Présence à Melun (Seine-et-Marne) de *Phlebotomus perniciosus*. *Annales de Parasitologie humaine et comparée*, XVII, 364.

174. Roman (E.) et Coudert (J.) - 1943. — Les Phlébotomes à Lyon et dans la banlieue lyonnaise. *Journal de Médecine de Lyon,* 185-186.

175. Rossi (P.) - 1926. — Contribution à l'étude du Phlébotome en Aunis. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XIX, 705-709.

176. Rossi (P.) - 1935. — Sur la présence de *Phlebotomus perniciosus* à Mâcon. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVIII, 282-284.

177. Rouyer (E.) - 1911. — Sans titre. *La Médecine orientale et les Archives orientales de Médecine et de Chirurgie,* XV, 318.

178. Sacca (G.) - 1947. — Revisione dei *Phlebotomus* della collezione Rondani. Un punto fermo sulle questione del *P. minutus. Rivista di Parassitologia,* VIII, 53-62.

179. Sacca (G.) - 1948. — *Phlebotomus mascitti* Grassi 1908 e i suoi sinonimi. *Rivista di Parassitologia,* IX, 223-226.

180. Séguy (E.) - 1925. — Diptères (Nématocères piqueurs) : Phlébotomes. *Faune de France,* XII, 85.

181. Sénevet (G.) - 1935. — *Phlebotomus perniciosus* en France. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVIII, 581.

182. Sicart (M.) - 1954. — Récoltes de Phlébotomes en France. *Bulletin de la Société d'Histoire naturelle de Toulouse,* LXXXIX, 235.

183. Sicart (M.), Escande (F.) et Ruffié (J.) - 1958. — Les Psychodidés du sous-bassin aquitain. *Bulletin de la Société d'Histoire naturelle de Toulouse,* XCIII, 70-72.

184. Tonnoir (A.) - 1921. — Une nouvelle espèce européenne du genre *Phlebotomus* (*Phlebotomus ariasi*). *Annales de la Société entomologique de Belgique,* LXI, 53-56.

185. Toumanoff (C.) et Chassignet (R.) - 1954. — Contribution à l'étude des Phlébotomes en Corse. *Bulletin de l'Institut national d'Hygiène,* IX, 664-687.

186. Vermeil (C.) - 1949. — Localité nouvelle pour *Phlebotomus perniciosus. Annales de Parasitologie humaine et comparée,* XXIV, 396.

187. Villeneuve (J.) - 1909. — A propos de *Phlebotomus papatasi* Scopoli. *Bulletin de la Société entomologique de France,* 195-196.

188. Villeneuve (J.) - 1919. — Note sur les Nématocères vulnérants (espèces françaises). *Bulletin de la Société entomologique de France,* 60.

(Voir aussi les références [17, 25, 26, 69, 70 et 76].)

VI. — REFERENCES CONCERNANT LA LEISHMANIOSE VISCERALE HUMAINE EN FRANCE

189. Abrami (P.), Grégoire et Robert Wallich - 1931. — Un cas de kala-azar autochtone de l'adulte : splénectomie, guérison. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 1783-1787.

190. Bédard (G.H.) - 1937. — Le kala-azar dans le Languedoc méditerranéen. *Thèse de Médecine,* Montpellier, n° 6.

191. Bellier (M.) - 1927. — Contribution à l'étude du kala-azar infantile dans les Alpes-Maritimes. *Thèse de Médecine,* Montpellier, n° 36.

192. Bénard (R.), Poumailloux (M.) et Brincourt (J.) - 1935. — Un cas parisien de kala-azar traité par l'uréa-stibamine. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 262-272.

193. Bénelli (C.), Zucarelli (J.) et Sautet (J.) - 1933. — A propos d'un cas corse de kala-azar de l'adulte à évolution fatale. *Revue de Médecine et d'Hygiène tropicale,* XXV, 261-262.

194. Bénelli (C.), Zucarelli (J.) et Sautet (J.) - 1933. — A propos d'un cas corse de kala-azar de l'adulte à évolution fatale. *La Presse Médicale,* (2), 1948.

195. Bernheim (M.) et Sédallian (P.) - 1939. — Kala-azar autochtone chez un enfant de 11 ans. *Journal de Médecine de Lyon,* 351-360.

196. Bernheim (M.) et Vialtel (M.) - 1946. — Le kala-azar infantile et son extension. *La Presse Médicale,* n° 28, 393-394.

197. Bertoye (P.) - 1936. — Sur un cas de kala-azar du nourrisson survenu dans la région montagneuse de l'Ardèche. *Lyon médical,* CLVIII, 671-674.

198. Bertoye (P.) - 1936. — Un cas de kala-azar sans fièvre chez un enfant. *Lyon médical,* CLVIII, 674-676.

199. Bizard (E.) et Terrien (E.) - 1923. — Cas de leishmaniose interne chez une adulte, contracté en France. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XVI, 89-91.

200. Boisserie-Lacroix, Traissac (M.) et Deprecq - 1938. — Kala-azar infantile. *Journal de Médecine de Bordeaux,* CXV, 510.

201. Carcopino (M.) - 1931. — A propos de quelques cas de kala-azar. Diagnostic et traitement. *Bulletin de la Société de Médecine et de Climatologie de Nice,* LII, (6 *bis*), 56-61.

202. Cassoute (M.), Giraud (P.) et Poinso (R.) - 1931. — Nouveau cas de kala-azar infantile. *Marseille médical,* VII, 790-791.

203. Cassoute (M.), Giraud (P.) et Trabuc (F.) - 1932. — Un nouveau cas autochtone de kala-azar chez l'adulte. Guérison par le traitement stibié. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 1070-1072.

204. Cassoute (M.), Poinso (R.) et Zuccoli - 1932. — A propos de 23 cas de kala-azar observés à la clinique médicale infantile de la Faculté de Marseille de 1926 à 1932. *Premier Congrès international d'Hygiène méditerranéenne, Marseille*, I, 373.

205. Castillon (M.) - 1937. — Le kala-azar en France. *Revue du Service de Santé militaire*, CVI, 701-750.

206. Chaptal (J.), Cazal (P.) et Conte - 1946. — Un cas de kala-azar de l'enfant, guéri par la Diamidine. *Montpellier médical*, 324-327.

207. Claisse (R.), Di Mattéo (J.), Deuil (R.) et Traverse (P.M. de) - 1950. — Diabète aigu après kala-azar traité par la Diamidine. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 153-157.

208. Darré (H.) et Martin (R.). — Kala-azar infantile. *Traité de Médecine des enfants :* Nobécourt, Babonneix, Cathala et Hutinel, II, 439-458.

209. D'Astros, Giraud (P.) et Raybaud - 1923. — Quatre cas autochtones de kala-azar infantile observés à Marseille. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, XC, 114-118.

210. Decourt (J.) et Aries (C.) - 1935. — Sur un cas de kala-azar observé à Paris et rapidement guéri par la stibiothérapie. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 272-279.

211. D'Oelsnitz (M.) - 1931. — Le diagnostic et le traitement du kala-azar de l'enfant et de l'adulte. *Bulletin de la Société de Médecine de Nice*, LII, (6 *bis*), 61-85.

212. D'Oelsnitz (M.) - 1932. — Les éléments diagnostiques du kala-azar méditerranéen. *La Presse Médicale*, (1), 756-759.

213. D'Oelsnitz (M.) - 1933. — La pigmentation et le masque du kala-azar autochtone de l'adulte. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, CX, 35-37.

214. D'Oelsnitz (M.) - 1934. — Quelques notions diagnostiques et thérapeutiques déduites de treize années d'observation de kala-azar infantile. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris*, XXXII, 636-642.

215. D'Oelsnitz (M.) - 1935. — Le kala-azar met-il les sujets en état d'anergie ? *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 409-410.

216. D'Oelsnitz (M.) - 1935. — Ce que les praticiens doivent actuellement connaître du kala-azar autochtone de l'enfant et de l'adulte. *Paris médical*, I, 519-525.

217. D'Oelsnitz (M.) - 1936. — Le kala-azar de l'enfant et de l'adulte ; acquisitions récentes du diagnostic clinique. *La Presse Médicale,* (1), 28-30.

218. D'Oelsnitz (M.) - 1936. — Le kala-azar autochtone de l'adulte. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* CXVI, 207-209.

219. D'Oelsnitz (M.) - 1939. — Le traitement d'attaque du kala-azar. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXIII, 321-324.

220. D'Oelsnitz (M.), Balestre (P.L.) et Daumas (A.) - 1922. — Un nouveau cas de kala-azar infantile en France. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* XLVI, 550-553.

221. D'Oelsnitz (M.), Bonnet (G.) et Raybaut (A.) - 1935. — Observation d'un adolescent atteint de kala-azar et porteur de volumineuses adénites épitrochléennes. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LIX, (2), 70-72.

222. D'Oelsnitz (M.) et Carcopino (E.) - 1933. — Un cas de kala-azar autochtone de l'adulte avec production d'ascite au cours du traitement stibié. Guérison par l'Uréa-stibamine. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LVII, 1165-1170.

222 *bis.* D'Oelsnitz (M.) et Carcopino (E.) - 1933. — Effets favorables de l'Uréa-stibamine dans le traitement des formes stibio-résistantes du kala-azar. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LVII, 1171-1174.

223. D'Oelsnitz (M.), Daumas, Liotard et Puech - 1925. — Quatre cas de kala-azar d'origine française. Résultat favorable du traitement par les injections intra-veineuses d'Emétique de soude. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* XLIX, 255-267.

224. D'Oelsnitz (M.), Daumas, Liotard et Puech - 1925. — Quatre cas de kala-azar d'origine française. Résultat favorable du traitement par les injections intra-veineuses d'Emétique de soude. *Archives médicales des enfants,* XXVIII, 273-286.

225. D'Oelsnitz (M.), Daumas, Liotard et Puech - 1926. — Le diagnostic et le traitement du kala-azar d'après quelques cas autochtones observés depuis 1922. *Bulletin de la Société de Médecine et de Climatologie de Nice,* XLVII, (3), 34-62.

226. D'Oelsnitz et Faure-Brac - 1933. — Le dépistage du kala-azar. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* CIX, 265-268.

227. D'Oelsnitz (M.), Galavielle (R.) et Raybaut (A.) - 1935. — Kala-azar autochtone chez un jeune soldat. Stibio-résistance. Guérison par un traitement stibié intensif. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 428-432.

228. D'Oelsnitz et Gautschi (Mlle) - 1933. — Un nouveau cas autochtone de kala-azar de l'adulte rapidement guéri par le traitement stibié. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LVII, 344-348.

229. D'Oelsnitz (M.) et Liotard (M.) - 1932. — Le diagnostic et le traitement de la leishmaniose viscérale. A propos d'un cas de kala-azar méditerranéen de l'adulte suivi de guérison. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 126-141.

230. D'Oelsnitz (M.) et Liotard (M.) - 1932. — Le diagnostic et le traitement de la leishmaniose viscérale ; à propos d'un cas de kala-azar méditerranéen de l'adulte suivi de guérison. *La Presse Médicale,* (1), 109.

231. D'Oelsnitz (M.), Saurin, Raibaudi et Daniel - 1939. — Un nouveau cas autochtone de kala-azar de l'adulte. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXIII, 316-321.

232. D'Oelsnitz (M.), Vian (L.) et Barbe (R.) - 1937. — Gros ventre, aménorrhée et masque pigmentaire chez une jeune femme atteinte de kala-azar autochtone. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 38-41.

233. Eschbach (H.) - 1926. — Kala-azar chez un adulte. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 1568-1570.

234. Flandin (C.) et Poumeau-Delille (G.) - 1939. — Grande anémie splénique due au kala-azar. Splénectomie. Phlébite à répétition. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXIII, (2), 1257-1261.

235. Giraud (P.) - 1925. — Quatre cas de kala-azar infantile terminés par la guérison. *Marseille médical,* 387-388.

236. Giraud (P.) - 1925. — Le kala-azar infantile en France. *Revue médicale de France et des colonies,* II, 809-849 et 907-953.

237. Giraud (P.) - 1926. — Le kala-azar infantile en France (étude épidémiologique et thérapeutique). *Archives de Médecine des enfants,* XXIX, 185-208.

238. Giraud (P.) - 1931. — Le kala-azar en France. *La Presse Médicale,* (2), 1213-1214.

239. Giraud (P.) - 1932. — Le kala-azar infantile. *La Pratique médicale illustrée :* le kala-azar infantile. (Doin édit.)

240. Giraud (P.) - 1932. — Le kala-azar dans la région marseillaise. *Premier Congrès international d'Hygiène Méditerranéenne, Marseille,* I, 361-366.

241. Giraud (P.) - 1932. — Sur l'origine canine du kala-azar méditerranéen. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXV, 558-561.

242. Giraud (P.) - 1935. — Kala-azar très grave rapidement guéri par l'Uréastibamine. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 39-40.

243. Giraud (P.) - 1935. — Kala-azar stibio-résistant, guérison après deux ans et demi de traitement. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 41-43.

244. Giraud (P.) et Bergier (P.) - 1939. — Epidémiologie de la leishmaniose humaine à Marseille. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXIII, 588-591.

245. Giraud (P.) et Bergier (P.) - 1939. — Recherches sur le mode de transmission de la leishmaniose dans la région marseillaise. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris;* LXIII, 591-593.

246. Giraud (P.), Bernard (R.) et Bergier (P.) - 1947. — Chronique du kala-azar à Marseille. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXXI, 61-62.

247. Giraud (G.), Bert (J.M.), Serre (M.), Harant (H.), Loucas (S.) - 1933. — Un cas de kala-azar de l'adulte en Lozère cévénole. *Montpellier médical,* XI, 145-153.

248. Giraud (G.), Bert (J.M.), Serre (M.), Harant (H.) et Loucas (S.) - 1937. — Kala-azar autochtone de l'adulte originaire de la Lozère. *Archives de la Société des Sciences médicales et biologiques de Montpellier,* 352.

249. Giraud (P.) et Caillol - 1936. — Trois cas de kala-azar observés à plusieurs années d'intervalle dans la même famille. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LX, (2), 997-1000.

250. Giraud (P.) et Massot (M.) - 1927. — Le kala-azar infantile en France. Nouvelles considérations épidémiologiques et thérapeutiques. *Archives de Médecine des enfants,* XXX, 505-514.

251. Giraud (P.), Mollaret et Monges (F.) - 1934. — Trois cas de splénomégalie chez l'adulte. Guérison par le traitement stibié. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LVIII, (1), 468-474.

252. Giraud (P.), Orsini (A.) et Meunier (C.) - 1959. — L'avenir éloigné des sujets guéris de la leishmaniose viscérale méditerranéenne (kala-azar). *Marseille médical,* XCVI, 183-187.

253. Giraud (P.) et Raybaud (J.) - 1932. — Kala-azar grave chez un enfant de deux ans, leishmaniose latente chez un chien en contact avec l'enfant. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris,* XXX, 575-579.

254. Giraud (P.) et Vigne (P.) - 1934. — Lésions cutanées chez un enfant atteint de kala-azar. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVII, 655-656.

255. Giraud (P.) et Zucarelli (J.) - 1923. — Un nouveau cas autochtone de kala-azar infantile. *Marseille médical,* LX, (24), 1141-1147.

256. Giraud (P.) et Zucarelli (P.) - 1924. — Le kala-azar infantile autochtone dans la région méditerranéenne. *Paris médical,* LI, (1), 278-281.

257. Goldenbaum (J.) - 1937. — Contribution à l'étude du kala-azar infantile dans la région parisienne. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 309.

258. Jacquet (E.) - 1926. — L'anémie splénique infantile par *Leishmania* (kala-azar) observée en France. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 457.

259. Janbon (M.), Chaptal (J.), Cazal (P.) et Vallat (G.) - 1945. — Kala-azar autochtone de l'adulte. *Montpellier médical,* XXVII-XXVIII, 32.

260. Joyeux (C.) - 1932. — Quelques données récentes sur la leishmaniose viscérale. *Biologie médicale,* XXII, 489-504.

261. Kawaler (I.) - 1935. — Contribution à l'étude clinique du kala-azar de l'adulte d'origine méditerranéenne. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 463.

262. Labbé (M.) - 1934. — Les premiers cas de kala-azar infantile autochtone découverts sur la Côte d'Azur. *Journal médical français,* XXIII, 369.

263. Labbé (M.) et Ameuille (P.) - 1920. — Le kala-azar infantile en France. *Le Nourrisson,* VIII, 209-216.

264. Labbé (M.), Targhetta et Ameuille (P.) - 1918. — Le kala-azar infantile en France. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* LXXIX, 288-290.

265. Leenhardt (E.), Boucaumont (J.) et Janjan (R.) - 1934. — Réflexions sur un cas de kala-azar infantile. *La Médecine,* XI, 621-638.

266. Lereboullet (P.) et Chabrun (J.) - 1934. — Le kala-azar infantile à Paris. *Journal médical français,* XXIII, 370-373.

267. Lereboullet (P.), Chabrun (J.) et Baize (P.) - 1931. — Un cas de kala-azar infantile observé à Paris. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 932-936.

268. Lesné (E.), Launay (C.) et Loisel (G.) - 1934. — Sur un cas de kala-azar infantile. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris,* XXXII, 671-678.

269. Lévy (P.P.), Jacquet (E.) et Manet (J. de) - 1934. — Kala-azar méditerranéen chez un nourrisson : anémie considérable. Guérison par les injections intra-veineuses de Néostibosane. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris,* XXXII, 397-418.

270. Marquézy (R.A.), Monnier et Borrien (H.) - 1931. — Un cas de kala-azar infantile observé dans la région parisienne. Guérison depuis cinq ans. Remarques sur la durée de l'incubation. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 1862-1865.

271. Martin (R.), Chorine (V.) et Rouesse (G.) - 1935. — Un cas de kala-azar de l'adulte. Stibio-résistance, splénectomie, guérison. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXVIII, 382-389.

272. Mattei (C.), Giraud (P.), Domon (G.) et Dumon-Lenègre (Mme) - 1939. — Un nouveau cas de leishmaniose viscérale de l'adulte, d'origine corse. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXIII, (2), 1299-1304.

273. Michon (P.), Vérain (M.), Mougeot et Harmand (J.) - 1953. — Un cas « autochtone » de kala-azar. *Revue médicale de Nancy,* LXXVIII, 466-468.

274. Monges (J.), Giraud (P.) et Monges (F.) - 1937. — Deux nouveaux cas de kala-azar autochtone de l'adulte. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXX, 274-279.

275. Mourrut (E.) et Rouvière (E.) - 1937. — Un premier cas de leishmaniose autochtone de l'adulte dans la région biterroise. *Montpellier médical,* XI, 154-158.

276. Nattan-Larrier (L.) - 1931. — Les leishmanioses autochtones en France et la lutte contre leur extension. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXIV, 477-482.

277. Naussac (H.), Pellerat (J.) et Gonnet (L.) - 1947. — Le traitement du kala-azar par un nouvel antimonié. *Journal de Médecine de Lyon,* XXVIII, 181-184.

278. Nicaud (P.), Laudat (M.), Bolgert (M.) et Breton (P.) - 1938. — Kala-azar autochtone chez un adolescent. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXII, (1), 770-777.

279. Nobécourt (P.), Ducas (P.) et Pretet - 1935. — Kala-azar contracté à Toulon et s'étant manifesté à Paris après une période latente de quatorze mois. *Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris,* XXXIII, 88-93.

280. Nobécourt (P.), Ducas (P.) et Pretet - 1935. — Un cas de kala-azar contracté à Toulon et s'étant manifesté à Paris après une période latente de quatorze mois. *Archives de Médecine des enfants,* XXXVIII, 283-287.

281. Olmer (J.) - 1931. — Kala-azar de l'adulte. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 1506-1510.

282. Olmer (D.) et Olmer (J.) - 1933. — Le kala-azar autochtone de l'adulte. *La Presse Médicale,* (19), 369-371.

283. Paliard, Plauchu et Danjon - 1942. — Sur un cas de kala-azar. Traitement mixte par les sels d'antimoine et la Diamidine M.B.800 ou Diamidino-diphénoxypentane. *Lyon médical,* CLXVIII, 315-320.

284. Péhu et Bertoye - 1931. — Sur un cas de kala-azar survenu chez un enfant de cinq ans n'ayant jamais quitté la région des Vosges. *Lyon médical,* CLXVII, 731-734.

285. Péhu et Bertoye (P.) - 1937. — Trois cas non méditerranéens de kala-azar infantile autochtone : Vosges, Ardèche, Isère. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* CXVIII, 342-344.

286. Piéri (J.) - 1935. — Deux cas de kala-azar de l'adulte à évolution chronique. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LIX, (2), 1121-1129.

287. Piéri (J.), Sardou et Boudouresque - 1938. — Réflexions à propos d'un cas de kala-azar autochtone de l'adulte. Traitement par les produits stibiés. Guérison. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XXXI, 95-100.

288. Plazy, Germain et Mercadier - 1931. — Un cas de kala-azar méditerranéen chez l'adulte observé à Toulon. *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* 1332-1337.

289. Poinso (R.) - 1931. — La forme hépatique du kala-azar infantile. *La Presse Médicale,* (2), 1920.

290. Poinso (R.) et Cougny (de) - 1938. — Un nouveau cas de kala-azar autochtone chez l'adulte (diagnostic sérologique ; guérison par le traitement stibié). *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* LXII, (1), 239-244.

291. Puech (G.) - 1925. — Le kala-azar d'origine française, son diagnostic et son traitement. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 321.

292. Puybaret (C.) - 1935. — Considérations épidémiologiques sur le kala-azar à propos des cas observés à Paris. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 609.

293. Ranque (J.) - 1957. — Quelques problèmes étiologiques et épidémiologiques concernant les leishmanioses viscérales. *Gazette médicale de France,* LXIV, 1057-1064.

294. Ranque (J.), Picard (D.), Depieds (R.), Roche (R.) et Ranque (M.) - 1962. — Leishmaniose laryngée autochtone à forme pseudo-tumorale. Note parasitologique et épidémiologique. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* CXLVI, 82-86.

295. Raybaut (A.) - 1935. — Le kala-azar autochtone de l'adulte. Diagnostics clinique et biologique. Traitement. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 382.

296. Renault (J.), Monnier-Vinard et Gendron (J.) - 1922. — Kala-azar infantile d'origine française. Guérison par l'acétyl-p-amino-phényl-stibinate de soude (Stibenyl). *Bulletin et Mémoires de la Société médicale des Hôpitaux de Paris,* XLVI, 1624-1632.

297. Romary (A.) - 1937. — Le kala-azar méditerranéen de l'adulte. *Thèse de Médecine,* Marseille, n° 29.

298. Roy (Y.) - 1940. — Contribution à l'étude du kala-azar autochtone à propos des deux premières observations lyonnaises. *Thèse de Médecine,* Lyon, n° 190.

299. Rumpelmayer et Guiberteau - 1931. — Vingt-cinq cas de kala-azar observés de 1927 à 1931 à l'hôpital Lenval. *Bulletin de la Société de Médecine et de Climatologie de Nice,* LII, (6 *bis*), 23-55.

300. Sepet (P.), Legrand (M.), Paillas (J.E.) - 1933. — Kala-azar de l'adulte. Traitement stibié. Guérison. *Archives de Médecine générale et coloniale,* II, 37-38.

301. SCHNEIDER (J.) - 1957. — Aspects cliniques des leishmanioses en France. *Les Feuillets médicaux,* octobre, (28).

302. SUBERVIE (F.J.) - 1927. — Contribution à l'étude du kala-azar sur le littoral méditerranéen. *Thèse de Médecine,* Bordeaux, n° 108.

303. TERRIEN (E.) et BIZARD (E.) - 1923. — Un cas de kala-azar d'origine méditerranéenne, survenu chez une adulte et observé à Nantes. *Gazette médicale de Nantes,* XXXVI, (14), 265-283.

304. TSAKNAKIS (J.T.) - 1931. — Le kala-azar infantile à Paris ; à propos d'un cas nouveau. *Thèse de Médecine,* Paris, n° 449.

305. WARTER (J.) et MANGENEY (L.) - 1938. — Kala-azar infantile. *La Presse Médicale,* (2), 1242.

306. ZUCARELLI (J.P.) - 1923. — Contribution à l'étude du kala-azar infantile autochtone. *Thèse de Médecine,* Montpellier.

(Voir aussi les références [18, 19, 20, 25, 27, 28, 41, 50, 59, 86, 88, 115 et 165].)

VII. — REFERENCES CONCERNANT LA LEISHMANIOSE CUTANEE EN FRANCE

307. CARTEAUD (A.) et OSSIPOWSKI (B.) - 1958. — Aspects cliniques de la leishmaniose cutanée lupoïde. Intérêt diagnostique du dermogramme. *La Presse Médicale,* 2065.

308. CHARPY (J.), CALAS (E.) et TRAMIER (G.) - 1951. — Bouton d'Orient à forme lupoïde. *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie,* LVIII, 633.

309. CHARPY (J.), TRAMIER (G.) et LAURE (M.G.) - 1957. — Un cas de leishmaniose cutanée. *Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie,* LXIV, 84.

310. MARGAROT (J.), RIMBAUD (P.), IZARN (P.), RIOUX (J.A.) - 1953. — Deux nouveaux cas de bouton d'Orient autochtones. *Montpellier médical,* XLIV, 34-37.

311. MARGAROT (J.), RIMBAUD (P.), LOUBATIÈRES (A.), IZARN (P.) et COMBIER (C.) - 1951. — Bouton d'Orient autochtone. Présentation de malade. *Montpellier médical,* 174-175.

312. MARGAROT (J.), RIMBAUD (P.), LOUBATIÈRES (A.), IZARN (P.) et COMBIER (C.) - 1951. — Bouton d'Orient autochtone (communication). *La Presse Médicale,* (2), 987.

313. Nanta (M.) - 1945. — Sur un cas de leishmaniose cutanée autochtone. *Annales de Dermatologie et de Syphiligraphie,* 319.

314. Ravaut (P.) - 1920. — Sur deux cas de bouton d'Orient contractés en Espagne et en France. *Bulletin de la Société de Pathologie exotique,* XIII, 235-238.

314 *bis.* Ravaut (P.) - 1920. — Sur deux cas de bouton d'Orient contractés en Espagne et en France. *Bulletin de l'Académie de Médecine,* LXXXIII, 198-201.

315. Rimbaud (P.), Rioux (J.A.) et Duntze (F.) - 1957. — La leishmaniose cutanée autochtone. *Bulletin de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie,* LXIV, 406-407.

316. Rimbaud (P.), Rioux (J.A.) et Duntze (F.) - 1958. — La leishmaniose cutanée autochtone. *La Presse Médicale,* 897.

(Voir aussi les références [25, 55, 71, 75, 85, 86, 115, 301].)

Imprimerie R. Foulon & Cie, 29, Rue Deparcieux, Paris XIV[e]